

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**TRAVMATİK FASİYAL PARALİZİLERDE, SİNİR İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE AMİNOGUANİDİN, MELATONİN VE
METİLPREDNİZOLONUN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammed YANILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Üzeyir GÖK**

**ELAZIĞ
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Üzeyir GÖK

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŐEKKÜR

Uzun ve bir okadar da zahmetli uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarma konusunda her türlü fedakarlığı yapan, başta kıymetli tez hocam sayın Prof. Dr. Üzeyir GÖK, anabilim dalı başkanımız çok değerli Prof. Dr. Şinasi YALÇIN ve kliniğimizin mümtaz hocaları Doç. Dr. İrfan KAYGUSUZ, Doç. Dr. Turgut KARLIDAĞ, Doç. Dr. Erol KELEŐ ve Yrd. Doç. Dr. Hayrettin Cengiz ALPAY'a, tezimin histopatolojik incelemelerini yapan Doç. Dr. Nusret AKPOLAT'a,

Acı, tatlı birçok hatıraları paylaştığımız kliniğimiz asistanları Dr.Sertaç DÜZER, Dr.İsrafil ORHAN, Dr.Özgür IŞIK, Dr.Mehmet KAPLAMA, Dr.Emin KASKALAN, Dr.Muzaffer ÖĞER, Dr.Vahap AKYİĞİT, Dr.Şule ÖZKARA ve Dr.Akif YILDIRIM'a, tezimin hazırlanması ve deney aşamalarında desteklerini esirgemeyen Uz. Dr. Mücahit YILDIZ, Uz. Dr. Hasan ÇETİNER, Uz. Dr. Öner SAKALLIOĞLU ve Uz. Dr. Emrah SAPMAZ'a,

Yoğun iş temposunu birlikte omuzladığımız, KBB servis, poliklinik ve ameliyathane hemşirelerine ve personeline,

Teőekkür ederim..

ÖZET

Bu çalışmanın amacı travmatik fasiyal sinir paralizilerinde, sinir rejenerasyonu üzerine aminoguanidin, melatonin ve kortikosteroidlerin etkilerini araştırmaktır.

Otuziki tavşan rastgele dört gruba ayrılarak deneysel bir çalışma yapıldı. Denekler, kontrol grubu (grup 1), aminoguanidin grubu (grup 2), melatonin grubu (grup 3) ve kortikosteroid grubu (grup 4) şeklinde ayrıldı. Tüm deneklere aynı cerrahi işlem uygulandı. Tavşanların yüzünün sol tarafına mandibulaya paralel 2 cm uzunluğunda horizontal bir insizyon yapıp fasiyal sinirin bukkal dalı tanındı. Fasiyal sinirin bukkal dalından yaklaşık olarak 1 cm'lik segment çıkartılarak serbest uçlar 9-0 monofilaman prolen ile anastomoz yapıldı. Grup 2' ye 100 mg/kg/gün aminoguanidin 10 gün süreyle intraperitoneal uygulandı, grup 3'e 30 mg/kg/gün melatonin 10 gün süreyle intraperitoneal uygulandı, grup 4'e ise 1mg/kg/gün metilprednizolon 2 ay süresince intramusküler olarak verildi. Cerrahi prosedürü takip eden 3, 6 ve 10. haftalarda fasiyal sinirin bukkal dalının elektromiyografisi (EMG) yapıldı. 10 hafta sonra anastomoz bölgeleri çıkartılarak ışık mikroskobu ile incelendi. Sinir rejenerasyonu açısından kontrol grubuna göre en iyi rejenerasyon aminoguanidin verilen grupta, en kötü iyileşmenin ise steroid verilen grupta olduğu tesbit edildi.

Elektromiyografi verilerinde, en iyi iyileşme aminoguanidin grubunda saptanırken, bunu melatonin grubu takip ediyordu. Steroid grubunda ise kontrol grubuna göre belirgin düzelme gözlenmedi.

Tavşanlarda travmatik fasiyal sinir paralizilerinde rejenerasyonu artırmak amacıyla aminoguanidin ve melatonin verilmesi faydalı olurken, steroidin faydalı olmadığı tesbit edildi. Bu sonuçların insanlarda desteklenmesi için yeni çalışmaların yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Fasiyal sinir, elektromiyografi, aminoguanidin, melatonin, metilprednizolon.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of aminoguanidine, melatonin and corticosteroids on nerve regeneration in the traumatic facial nerve paralysis.

In our experimental study 32 rabbits randomise were divided to 4 groups. The same surgically procedure was applied to all animals of control group (group 1), aminoguanidine (group 2), melatonin (group 3), corticosteroid (group 4). 2 cm length horizontal incision parallel to mandible was made on the left side of the rabbit face and buccal branch of the facial nerve was identified. 1 centimeter segment of buccal branch of facial nerve was removed and free tips of nerve were anastomosed with 9-0 monoflaman prolyn. In group 2, 100 mg/kg/day aminoguanidine were injected intraperitoneally among 10 days. In group 3, 30 mg/kg/day melatonin were injected intraperitoneally among 10 days. In group 4 1mg/kg/day metilprednizolon were injected intramuscularly during 2 month. Postoperative 3, 6 and 10. week electromyography tests were made to buccal branch of facial nerve. Anastomosis regions were removed after 10 weeks and researched by light microscopy. The best nerve regeneration was determined in group aminoguanidine and worthless regeneration was determined in group steroid when compared to control group.

In EMG, group aminoguanidine the best nerve regeneration results showed. And the following group melatonin. Group steroid was not better from the group control.

In traumatic facial paralysis of rabbits, aminoguanidine and melatonin can be usefull for increasing the nerve regeneration whether steroid can not be usefull. New studies in humans are needed for supporting these results.

Key words: Facial nerve, electromyography, aminoguanidine, melatonin, methylprednisolone.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. GİRİŞ	1
1.1. Fasiyal sinir	2
1.1.1. Fasiyal sinirin embriyolojisi	2
1.1.2. Fasiyal sinirin anatomisi	5
1.1.3. Fasiyal sinirin fizyopatolojisi	12
1.2. Fasiyal paralizi	13
1.2.1. Travmatik fasiyal paraliziler	13
1.3. Sinir yaralanmalarının cerrahi tedavisi	14
1.3.1. Travmatik fasiyal paralizinin cerrahi tedavisinde kullanılan teknikler	15
1.3.2. Sinir tamirinde kullanılan cerrahi teknikler	19
1.4. Sinir rejenerasyonu	20
1.5. Çalışmada tedavi gruplarına uygulanan ajanlar	23
1.5.1. Aminoguanidin	23
1.5.2. Melatonin	24
1.5.3. Metilprednizolon	26
1.6. Tavşan fasiyal sinirinin anatomisi	27
1.7. Elektromiyografi	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	29
2.1. Denekler	29
2.2. Deneklerin gruplara ayrılması	29
2.3. Cerrahi prosedür	30
2.4. Spesmenlerin elde edilmesi ve hazırlanması	32
2.5. Spesmenlerin değerlendirilmesi	32
2.6. EMG uygulanması	32
2.7. İstatistiksel analiz	32
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	45
5. KAYNAKLAR	53
6. ÖZGEÇMİŞ	64

TABLO LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 1 : FS paralizisi tedavisinde kullanılan cerrahi teknikler	16
Tablo 2 : Sinir dejenerasyonunun mikroskopik bulguları	39
Tablo 3 : Aksonal dejenerasyon, Schwann hücre proliferasyonu ve miyelin debris birikiminin değerlendirilmesi	41
Tablo 4 : Grupların 3. haftadaki amplitüd değerleri (μV)	42
Tablo 5 : Grupların 3. haftadaki latent periyot değerleri (msn)	42
Tablo 6 : Grupların 6. haftadaki amplitüd değerleri (μV)	43
Tablo 7 : Grupların 6. haftadaki latent periyod süreleri (msn)	43
Tablo 8 : Grupların 10. haftadaki amplitüd değerleri (μV)	44
Tablo 9 : Grupların 10. haftadaki latent periyod süreleri (msn)	44

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1 : Tavşanlara 3, 6 ve 10. haftalarda EMG yapıldı	30
Şekil 2 : Tavşan FS'nin bukkal dalı	31
Şekil 3 : Sinir anastomozu yapıldıktan sonraki bukkal dalın görünümü	31
Şekil 4 : Aminoguanidin grubu (x200 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)	34
Şekil 5 : Aminoguanidin grubu (x1000 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)	34
Şekil 6 : Melatonin grubu (x100 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)	35
Şekil 7 : Melatonin grubu (x1000 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)	35
Şekil 8 : Steroid grubu (x200 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)	36
Şekil 9 : Steroid grubu (x1000 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)	36
Şekil 10 : Kontrol grubu (x200 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)	37
Şekil 11 : Kontrol grubu (x1000 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)	37

KISALTMALAR LİSTESİ

AG	: Aminoguanidin
AANAT	: Arilalkilamin-N-asetiltransferaz
AGE	: İleri glikolizasyon son ürünleri
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cAMP	: Siklik adenzin mono fosfat
cGMP	: Siklik guanidin mono fosfat
EMG	: Elektromiyografi
FS	: Fasiyal sinir
iNOS	: Uyarılabilen nitrik oksit sentaz
KS	: Kortikosteroid
MP	: Metilprednizolon
μV	: Mikrovolt
msn	: Milisaniye
SAMD	: S-Adenzilmetiyonin dekarboksilaz
TPFSP	: Travmatik periferik fasiyal sinir paralizisi

1. GİRİŞ

Toplumda bireysel iletişimin vazgeçilmez unsurlarından birisi olan yüzün simetrik görünümü ve mimik hareketleri oldukça önemlidir. Yüzün mimik hareketlerini sağlayan kasların tümünü fasiyal sinir (FS) innerve etmektedir. Bununla birlikte tat alma duyusunun taşınması, yüksek gürültüden iç kulağın korunması gibi diğer bir çok fonksiyonu FS sağlamaktadır (1). Her insanın yüz ifadesi, onun fiziksel ve kalıtsal özellikleri ile birlikte duygu durumunu da yansıtır. Bilindiği gibi FS mikst bir yapıya sahiptir. Motor fonksiyonunun yanısıra sensitif, tat ve parasempatik fonksiyonları da vardır. Bu işlevlerden dolayı, FS'nin etkilendiği durumlarda, hastalarda gerek fonksiyonel, gerekse psişik birçok problemler meydana gelebilmektedir (2).

Travmatik periferik fasiyal sinir paralizilerinde (TPFSP), tam kesi veya hasardan şüphe ediliyorsa en kısa zamanda cerrahi olarak tedavi edilmeli ve fonksiyonunu kaybeden sinire yeniden fonksiyon kazandırılmaya çalışılmalıdır (3). TPFSP'de mevcut birçok tedavi yöntemine rağmen sekel kalma ihtimali yüksektir (4). Bu sekeller kişide fonksiyonel, kozmetik ve ruhsal problemlerin oluşmasına neden olabilir. Bu nedenle periferik fasiyal paralizilerin (PFP) iyileşmesinde cerrahi tedaviye destek olarak sinir iyileşmesini artıran yeni tedavi alternatiflerinin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Travmatik periferik fasiyal sinir paralizileri (TPFSP), travma sonrasında, özellikle yüz ve temporal kemik travmaları sonucunda, nadiren de iyatrojenik olarak meydana gelebilmektedir. Timpanoplasti, radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyonu, modifiye radikal mastoidektomi, stapedektomi, endolenfatik keseye ve vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler sırasında, akustik tümör cerrahisi ve parotidektomi gibi girişimlerde fasiyal sinir iyatrojenik olarak yaralanabilir (3).

Yüzün estetik görünümünde en önemli nokta her iki yüz yarımının, istirahatte veya hareket halinde simetrik olmasıdır. Bunların hepsi estetik açıdan önemli olmakla birlikte gözün kapanmasını sağlayan kasların paralizisi neticesinde gözde kuruma, ülserasyon, keratit ve hatta görme kaybının ortaya çıkması özel önem taşımaktadır.

Cerrahi tedavi seçenekleri arasında FS dekompresyonu, uçları karşılıklı duran sinir kesileri için uç-uca anastomoz, sinir dokusu kayıplarında fasiyal sinir seyrinin değiştirilerek karşılıklı getirilen sinir uçlarına uç-uca anastomozu ve n. aurikularis magnus veya Sural sinirden serbest sinir grefti ile onarım bulunmaktadır (5).

Aminoguanidinin (AG) başlıca dört etkisinden sözedilebilir; diamin oksidaz inhibisyonu, uyarılabilen nitrik oksit sentaz (İNOS) inhibisyonu, ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE) inhibisyonu ve S-Adenozilmetiyonin dekarboksilazın (SAMD) stabilizasyonu. Aminoguanidin (AG) güçlü bir antioksidan etkinliği olan ajandır. Güçlü bir serbest radikal temizleyici etkisiyle beraber hücresele düzeyde yaşlanmayı önleyici etkisi de sözkonusudur. AG'nin antioksidan etkileri ve peroksinitriti süpürücü etkileri de gösterilmiştir. Ayrıca yine serbest radikal temizleyici etkileri (özellikle süperoksit ve OH radikallerine karşı) ortaya konmuştur (3, 5). Fujisawa ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmalarda, AG'nin yaşlanmayı önleyici etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir.

Melatonin son dönemlerde antioksidan etkinliğinden dolayı oldukça dikkati çeken bir ajandır. Oksidatif stresin oluşturduğu istenmeyen etkilerin giderilmesinde, hücresele hasarın azaltılması veya önlenmesinde dikkat çekici sonuçlar ortaya koymaktadır. Melatoninin kronik inflamasyon üzerine etkin bir inhibisyonu sözkonusu olup, histopatolojik olarak kronik inflamasyon nedeniyle tedavisinde halen zorlanılan romatoid artrit, nokturnal astma gibi hastalıklarda melatoninin 24 saatlik etkinliğinden faydalanılabilir (7, 8).

Kortikosteroidler (KS), travmatik fasiyal paralizilerin tedavisinde kullanılan ancak etkinliği tam olarak ortaya konulamamış bir maddedir (9).

Literatürde aminoguanidin (AG), melatonin ve kortikosteroidlerin (KS), TPFSP'de iyileşme üzerine olan etkileri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmemiştir, bu çalışmanın amacı TPFSP'de anastomoz sonrası sinir iyileşmesi üzerine aminoguanidin, melatonin ve metilprednizolon tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

1.1 Fasiyal Sinir

1.1.1 Fasiyal Sinirin Embriyolojisi

Fasiyal sinirin normal seyri, dallanması, kendi arasındaki ve diğer sinirlerle olan bağlantıları embriyonel hayatın ilk üç ayı içerisinde oluşmaktadır (10). Ancak FS'nin tam olarak gelişmesi doğumdan sonraki ilk dört yıl içerisinde

gerçekleşmektedir (11). Embriyolojik olarak FS ikinci brankial arkta gelişir. Bu arkta kaynaklanan çeşitli kas ve organlara dağılır. Motor lifleri sadece yüzün mimik kaslarına değil, ikinci brankial arkta kaynaklanan m. stilohipoideus, m. stiloglossus, m. digastrikus posterior, m. platisma, m. aurikularis posterior ve m. stapedius kaslarını da innerve eder (12). FS'ye ilişkin ilk doku gebeliğin ilk üç haftasında ortaya çıkar. Embriyonun henüz 3 mm büyüklüğünde olduğu bu zaman diliminde nöral krest rombensefalonun arka ve yanında hücre topluluğu olarak belirmiştir. Otik kapsülün ön kısmında yer almaktadır. Bu hücrelerden, aynı zamanda, VIII. kranial sinir de (vestibülokoklear sinir) kaynak alır. Bu nedenle, bu hücre grubu akustikofasiyal premordium olarak adlandırılır. Akustikofasiyal premordium dördüncü hafta sonunda belirgin hale gelmektedir (13). Bu haftada embriyo 13,4 mm'dir. FS akustikofasiyal premordium'un dış tarafında yer almıştır ve ektodermin kalınlaşmış kısmı ile yakın ilişkiindedir. Bu kalınlaşmış ektoderme "placode" adı verilmektedir. Embriyo 32 günlük olduğunda genikulat gangliyon ve korda timpani belirir ve sinirler ikinci faringeal arkın mezenşiminde sonlanır. Mezenşim bu noktada kalınlaşarak FS'nin ana gövdesini oluşturmaya başlar. Mezenşimin ön kısmında ise korda timpani gelişmektedir (14). Akustikofasiyal primordiuma yakın kısımda, fasiyal ve akustik parçalar olmak üzere sinirsel dokular iki ayrı parçaya ayrılırlar. Bu bölge beşinci hafta sonunda belirginleşir. Bu zaman diliminde FS'nin motor nükleusu da tanınmaya başlar. Nükleus iki parçaya ayrılır. Küçük ve arkada kalan parça aksesuar sinir nükleusunu meydana getirirken, önde kalan büyük parça ise esas çekirdeği oluşturacaktır. N. Abdusens (VI) ve N. Fasiyalisin (VII. kranial sinir), sinir nükleusları birbirileri ile çok yakın ilişkiindedir ve ponsta yerleşmişlerdir. Mezensefalonun gelişmesi ile N.Abdusens sinir çekirdeği yukarı doğru yer değiştirir ve FS çekirdeğinden ayrılır. FS lifleri N.Abdusens sinir çekirdeğinin etrafından dolaşırlar; buna FS'nin internal genusu yani "iç dirseği" adı verilmektedir. N.Abdusens ve N.Fasiyalisin çekirdekleri arasındaki bu yakın ilişki, konjenital Mobius sendromundaki bulguları, bazı akkiz vasküler ve tümöral bozukluklarda karşılaştığımız klinik tabloyu açıklamaktadır (11).

Gebeliğin yedinci haftasında FS kökleri belirgin hale geçer. Bu dönemde genikulat gangliyon da belirgin hale gelmiştir. N.İntermediyus FS'nin duyu parçasını oluşturur. Beyin sapını FS ve VIII. sinir arasında terk eder (15).

Fasiyal sinirin iki ayrı fasiküle ayrıldığı ve bunların genikülat gangliyonu alttan ve üstten dolaştıkları bilinmektedir. N. İntermediyus, FS'nin motor liflerinden ayrı ve bağımsızdır. Bu nedenle konjenital FS paralizilerinde, eğer motor nükleus gelişmemiş ise mimik kaslarda hareket görülmez, fakat tat ve gözyaşı fonksiyonları normaldir. Bu nedenle topografik testler konjenital FS paralizilerinde değer taşımamaktadır (16).

Fasiyal sinirin temporal kemik içindeki seyri beyinden vertikal bir şekilde ikinci brankiyal arka ulaşır, fakat 6. haftadan itibaren sinir genikülat gangliyondan arkaya doğru kıvrılır. Kısa bir horizontal yol aldıktan sonra, yeniden vertikal duruma gelir ve ikinci brankiyal arka ulaşır. FS'nin seyri 8. hafta sonunda membranöz labirent çevresinde kıkırdak otik kapsül oluştuktan sonra son şeklini alır. Çünkü bu devrede membranöz labirent yetişkindeki çaplarına erişmektedir.

FS'nin intratemporal dallarının embriyolojik gelişimi: Embriyolojik olarak temporal kemik içinde FS'nin verdiği ilk dal korda timpanidir. Bunu büyük (majör) petrozal sinir izler. Korda timpani gebeliğin beşinci haftasında birinci faringeal cebin önünde belirir ve n.trigeminalisin mandibuler dalı yakınında sonlanır. Bir hafta sonra submandibuler bez ortaya çıkar. Lingual sinir ve korda timpani, yedinci haftanın sonunda birbirleriyle birleşirler. Stapes kası ve kasa giden FS dalı sekizinci hafta sonunda belirginleşir. Bu sırada petrozal sinirde oluşmaya başlamıştır. FS ile timpanik pleksus arasında ince liflerle bağlantılar kurulur. N.vagus'un auriküler dalı, dokuzuncu sinir dalları ve FS'nin dalları anastomoz yaparak DKY'nin duyusunu sağlarlar. Timpanik pleksustan küçük ve rastgele dallar FS'ye ulaşır. Bu dalların FS'nin viral paralizilerinin nedeni olduğu düşünülmektedir (15). FS ile bazı kranial sinirlerin anastomoz yaptığı ve bu yolla değişik viral enfeksiyonların FS'ye geçtiği ve idiyopatik olarak kabul edilen Bell paralizisinin bu şekilde ortaya çıktığı yönünde görüşler de vardır (11).

FS'nin ekstratemporal dallarının embriyolojik gelişimi: Önce postaurikuler daha sonra da digastrik dalı verir. Dalların meydana gelmesi yedinci hafta içinde olur. Bundan sonra FS yüz kaslarına doğru gelişir, temporofasiyal ve servikofasiyal dalları verir. Bu gelişme sekizinci haftaya uyar. FS sekizinci haftanın sonundan başlayarak yüzde tam bir dallanma gösterir ve 12. haftanın sonunda gelişmesini tamamlar (11).

FS'nin doğumdan sonraki gelişmesi: FS mastoidden çıkışta hemen deri altında bulunur. Bu nedenle çocuklardaki kulak ameliyatlarında, kulak arkası insizyonlarda dikkatli olunmalıdır. İnsizyon üstte kulak arkası sulkusu izlerken alta doğru sulkustan uzaklaşmalıdır. Bu durum 2-4 yaşa kadar devam eder (17). Ayrıca çocuklarda başlangıçta miyelin liflerin sayısı azdır. Yaş ile miyelinli sinir liflerinin sayısı artar. Bu durum kırk yaşına kadar devam eder ve kırk yaşından sonra da tersine miyelinsiz sinir lifleri giderek artmaya başlar. Bu nedenle FS greftlerinde başarı şansı yaşlı kişilerde daha azdır (11).

1.1.2 Fasiyal Sinirin Anatomisi:

Fasiyal sinir, motor, tat, sensitif ve parasempatik liflerden oluşmuş mikst bir yapı gösterir. Motor liflerin başlangıcı ponda bulunur ve motor nükleus, bir ana çekirdek iki aksesuar çekirdekten oluşmuştur. Ana motor çekirdek, yukarıda trigeminal sinirin mastikatör çekirdeği, aşağıda n.glossopharyngeus ve n.vagus ait nükleus ambiguus ile birlikte hücreli bir kolon oluşturur. Ana motor çekirdekte fonksiyonel olarak inferior, medial, dorsal, süperior ve ventral olmak üzere beş bölge vardır. Ventral bölge orbiküler ve frontal kasları, korpus trapezoides'un hemen gerisinde yer alan ve akustik uyarımların geldiği intermediyer bölge auriküler kasları, dorsal bölge peribukkal kasları, medial bölgenin büyük kısmı yanak kaslarını inerve eder (18).

Aksesuar motor çekirdekler dorsal ve ventral olmak üzere iki tanedir. Dorsal çekirdeğin, diğastrik adalenin arka karnını inerve ettiği gösterilmiştir. Ventral çekirdek ise ana çekirdeğin medial bölgesi ve olivo-protuberensiya ile bağlantılıdır. Bu direk bağlantılar, ventral aksesuar çekirdeğin stapes refleksinde ve ossiküler adaptasyonda rol oynar (18).

Ana motor çekirdeğin orbiküler ve frontal kasları inerve eden ventral bölgesi bilateral kortikal inervasyon, diğer bölümleri kontralateral kortikal inversiyon alır. Bu kortikal bağlantılar dışında, fasikülüs genikulata, ekstrapiramidal sisteme ait değişik yollar, serebral ve serebellar turunkuslar ile ana motor çekirdek arasında bağlantılar vardır. Bunlar sayesinde sensitif uyarımlar fonksiyonel uyum ve diğer serebral motor merkezlerle senkron çalışma olanağı sağlar (19).

Fasiyal sinirin parasempatik lifleri lakrimo-muko-nazal sistemi ve nükleus salivatorius pontis olmak üzere iki bölgeden köken alır. FS'nin eksternal radiküler

dalı boyunca yerleşmiş üç vejetatif nükleustan oluşan ‘lakrimo-muko-nazal sistem’ den köken alan parasempatik lifler periferde doğru motor liflerle birlikte giderler. Gangliyon genikuli seviyesinde n. petrozus süperfisyalis majör ile FS’den ayrılırlar. Nükleus salivatorius pontis kökenli parasempatik lifler ise N. İntermediyus içinde periferde doğru yol alırlar ve korda timpani aracılığıyla fasiyal sinirden ayrılırlar (19).

Dilin 2/3 ön bölümüne ait tat duyusunu taşıyan lifler korda timpani içerisinde fasiyal sinire ulaşır ve merkeze doğru ilerler. Bu yolun birinci motor nöronu gangliyon genikuli de bulunur. Buradan itibaren N.İntermediyus içinde ilerleyen tat duyusu lifleri bulbus ve ponsta traktus solitarusa katılırlar ve traktus solitari’de sonlanırlar. Bu çekirdekten başlayan yol (ikinci nöron) kortikal tat merkezlerine ulaşır (20).

Dış kulak yolu arka duvarı ve yakın timpan zar bölümünün, dış kulak yolu girişinin, konkanın, tragusun, heliks, antiheliks ve lobülün bir kısmının cildine ait sensitif uyarımları taşıyan lifler gangliyon genikuli’de bulunur. N. İntermediyus ile merkeze doğru ilerleyen bu sensitif lifler bulbusta N. İntermediyus’a ait desendan yola katılırlar ve bu yol ile ilgili nükleusta sonlanırlar (21).

Fasiyal sinirin sensöriyal dalları üç guruba ayrılır (18):

1) Özel visseral afferent lifler: Bu lifler, genikülat gangliyondaki ünipolar nöronlardan çıkarlar. Korda timpani ve lingual sinir yoluyla periferde doğru ilerleyerek dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu sağlarlar. Merkeze doğru N. İntermediyus yoluyla traktus solitarius’a gelir ve nükleus solitarius’ta sonlanırlar. Genel visseral afferent liflerin genikülat gangliyonunda birinci nöronları bulunur. FS motor dalları ile birlikte periferde doğru uzanarak yüzün derin duyusunu sağlarlar.

2) Genel visseral efferent lifler: Bunlar parasempatik sekretuar liflerdir. Ponsta fasiyal nükleusun hemen yanında bulunan süperior salivatör nükleustan başlarlar. Sekretuar dokulara dağılmadan önce trigeminal sinir dalları ile parasempatik gangliyonlarda anastomoz yaparlar. Bazı lifler n. süperfisyalis majör ile sfenopalatin gangliyona ulaşır ve buradan lakrimal ve palatin glandlara dağılırlar. Liflerin bir kısmı n. petrozis süperfisyalis minör ile otik gangliyona gelirler. Glossofarengial sinir ile birlikte parotis bezine sekretuar lifler verirler. Bir kısım

lifler de korda timpani yoluyla submandibüler ve sublingual bezlerin innervasyonunu sağlarlar.

3) Özel visseral efferent lifler: Bu lifler fasiyal sinirin motor nükleusundan orjin alırlar. Fasiyal sinirle, yüz adalelerine, skalp, platisma, diğastrik adale arka karnına ve stiloid adaleye dağılırlar.

Fasiyal sinirin beyin sapından ayrıldığı yerden, yüzün mimik kaslarına dağıldığı terminal bölümüne kadar olan seyri üç bölümde incelenir:

1) İntrakraniyal Bölüm: FS'nin beyin korteksindeki ve beyin sapını terk ettiği sulkustan, iç kulak yolu fundusuna kadar olan kısmını içine alır. FS, intermediyer sinir (Wrisberg siniri), VIII. sinir ve iç kulak yoluna giden damarların hepsine akustiko-fasiyal pedikül adı verilir (22). Akustiko-fasiyal pedikülün her elemanı ayrı bir piamater kılıf ile sarılmıştır. Pedikülün arka kafa çukurunda izlediği yol şöyledir; sulkustan çıktıktan sonra pedikül, sisterna pontoserebellaris lateralis içine dalar. Altında a.bazilaristen doğan, a.serebellaris posteriyor inferiyor, sinüs petrozis inferiyor ile alt ve dışında IX, X, XI. sinirler bulunur. Üstünde tentorium serebelli ve bunun yapışma çizgisi boyunca sinüs petrozus süperiyor ile arka kısmında beyincik yarım küresi ile komşudur. Ön ve dış tarafında ise endolenfatik kesenin yerleştiği fossa angularis ve bunun altında endolenfatik kanal ve fossanın biraz üstünde ise fossa subarkuata bulunmaktadır. Pedikül bundan sonra iç kulak yoluna girer. 6-8 mm kadar olan iç kulak yolundaki seyir sonunda, iç kulak yolu fundusunun üst-ön kısmında FS, intermediyel sinir ile beraber meatal foramen'den, Fallop kemik kanalına girer (22).

2) İntratemporal Bölüm: FS, intratemporal bölümde Fallop kemik kanalı içinde bulunur. Üç segment ve iki dirsek yapacak şekilde kıvrımlı bir seyir izler (22).

1) Labirenter segment

2) Timpanik segment

3) Mastoid segment

Birinci segment labirenter segment adını alır. İç kulak yolu fundusundan gangliyon genikuli'nin bulunduğu birinci dirseğe kadar olan bölümdür. Fasiyal kanalın bu ilk horizontal parçası FS ve intermediyer siniri ihtiva eder. Bu parçanın

uzunluğu 3-5 mm kadardır. Birinci dirsekte, fallop kemik kanalının labirenter segmentinin dış uç tabanı arkada, tepesi önde olmak üzere üçgen şeklinde bir genişleme gösterir. Bu genişlemeye ‘gangliyon genikuli loju’ adı verilir. Gangliyon genikuli içerisinde FS ve intermediyer sinire ait lifler artık makroskopik olarak ayırtedilemez. Lakrimo-muko-nazal sisteme ait parasempatik lifler bu bölümden petröz sinirleri oluşturarak ayrılırlar.

Fasiyal kanal, iç kulak yolu başlangıcında vertikal krestten (Bill’s bar) dolayı hafif bir daralma gösterir. Burada internal meatusun periostu, fasiyal kanalda daha kalındır. Dolayısıyla FS bu noktada kanalın diğer bölümlerine nazaran çok daha sıkışmıştır. Bell paralizinin tedavisinde labirenter segmentin dekompresyonu yapılacaksa, buradaki periost kesilerek sinir serbestleştirilmelidir (23).

FS fallopiyan kanalına girerken üç morfolojik özellik dikkat çeker (18):

1) İç kulak yolunda sinirlerin her elemanı ayrı bir piamater kılıf ile sarılmıştır. Fasiyal kanala girerken her bir kılıf araknoid ile devam eder. Bu piamater ilişkisi fundusa kadar uzanır ama foramende veya fallopiyan kanalında içinde bile devam edebilir.

2) Sinirin kanal içerisinde hafif bir daralması (0,68 mm) vardır. Bu darlık patolojik olarak düşünülmemelidir.

3) Sinir, öne ve içe doğru 132 derecelik bir kavis gösterir.

Gangliyon Genikuli’den sonra, sinirin ana eksenine paralel bir yön alması ve arkaya doğru kıvrılması ile ‘timpanik segment’ başlar. Timpanik segmentin uzunluğu 10-12 mm kadardır. Bu segmentin horizontal segment olarak da adlandırılmasına karşın horizontal plan ile 35-40 derecelik bir açı yaptığı saptanmıştır. Böylece arkaya, dışa, birazda aşağıya doğru bir seyir izler. Bu parça, fasiyalin orta kulakla komşuluk yaptığı kısımdır. Gangliyon Genikuli’den sonra FS orta kulağın iç duvarının ön ve üstünde, tubanın hemen arkasında bulunur.

Kanalın dış tarafında korda timpani, malleus boynu ve başı, alt kısmında ise promontoryum vardır. Bundan sonraki seyirinde kanal biraz arkada processus kokleiformis ile komşuluk eder. FS, tensör timpanin’nin yaptığı bu çıkıntının 1-2 mm üst ve içinde bulunur. Bu çıkıntı, fasiyal kanalın nirengi noktalarından biridir. FS burada oval pencerenin ön kenarına gelmiş olur. Horizontal semisirküler kanalın

altına girer ve ona paralel olarak oval pencere üstünde seyrine devam eder, oval pencereyi tıpkı bir kaş gibi üstten sınırlar. Bu bölgede fasiyal kanal çoğu zaman çok ince veya kanal duvarı yoktur (2).

Sinir bundan sonra ikinci dirseğini yapmaya başlar. İnkus horizontal kolunun yerleştiği fossa inkudis dirseğin başlangıç kısmına uyar. Fasiyal sinirin ikinci dirseği 2-6 mm uzunluğundadır. 95-125 derecelik bir açı yapar, dirsek bazen çok keskin, bazen de aksine geniş açı yaparak üçüncü parçanın ortasına kadar devam edebilir. Yeni doğanda ve çocuklarda ikinci dirseğin geriye doğru döndüğü görülebilir. Bu pozisyon değişikliği ayrıca yetişkinde de olabilir ve bu durum FS seyrinde bir anomaliyi temsil edebilir (22).

Üçüncü bölüm veya mastoid segment, ikinci dirsek ile stilomastoid foramen arasındadır. Sinir burada dikey bir konum alır. Ortalama 15 mm uzunluğundadır. Çapı 1 mm'den biraz daha büyüktür fakat stilomastoid foramende daralır (22).

3) Ekstratemporal bölüm: Stilomastoid foramenden sonra sinir parotis lojuna gelinceye kadar hemen hemen horizontal durumda öne ve dışa doğru bir seyir izler. Stilo-digastrik üçgen aracılığıyla parotis lojuna girer. Parotis lojuna girince parotisi derin ve yüzeysel diye iki loba ayırır. Eksternal karotis arteri çaprazlar ve mandibula ramusunun arka kenarında iki önemli dala ayrılır. Bunlar, temporo-fasiyal ve serviko-fasiyal dallardır. Bu dallar, pes anserinus denen bir pleksus yaparak yüzün mimik kaslarına ve ayrıca baş ve boyun üst parçasındaki adalelere dağılarak onları innerve ederler (21).

FS terminal dalları dışında fonksiyonel önemi olan dallar da vermektedir (1),

1) Akustiko-fasiyal anastomoz: İç kulak yolunda, intermediyer sinir ile vestibüller sinir arasındaki bu anastomozun iç kulağın nöro-vegetatif dengesinde etkili olduğu öne sürülmektedir.

2) Petrozis süperfisyalis majör: N. petrozis süperfisyalis majör, pterigo-platin gangliyona giden pregangliyoner parasempatik lifler taşır. N. petrozis profundus major ve karotisi çevreleyen sempatik liflerle birleşerek, vidian siniri oluşturur. Pterigoid kanal aracılığıyla pterigo-palatin gangliyona ulaşır. Burada sinaps yapan parasempatik lifler lakrimal sekresyonu, burun boşluğu mukozasının vazodilatasyon ve sekresyonunu düzenler.

3) Petrozis süperfisyalis minör: FS'ye ait çok az sayıda parasempatik liften oluşmuştur. Bazen bulunmayabilir. Mevcut olduğu zaman N. petrozis süperfisyalis majöre paralel olarak ve bu sinirin dış tarafında seyrederek. Orta kulak mukozasına giden bir dal verdikten sonra, n. petrozis profundus minör ile birleşir ve gangliyon otikum'a ulaşır

4) N.stapedius: Stapes kasına giden motor liflerden oluşan bu sinir, FS'nin mastoid segmentinin orta bölümünden ve ön yüzden ayrılır. Piramidal kanalına geçtikten sonra stapes kasına ulaşır.

5) Korda timpani: Nükleus salivatorius süperiyor kökenli parasempatik lifler ve dilin aynı taraf 2/3 ön bölümünün tat duyusunu taşıyan liflerden oluşan bu sinirin FS'den ayrım yeri çok değişik olmakla birlikte, genellikle foramen stilomastoideumun 4-5 mm üzerindedir. Timpan boşluğundan geçtikten sonra fissura petrotimpanika aracılığıyla kraniumdan çıkarak n. lingualis ile birleşir. Bu sinir ile submandibüler gangliyon gelen parasempatik lifler sinaps yaptıktan sonra, submandibüler ve sublingual tükrük bezlerine ulaşır (24).

6) Dış kulak yolu sensitif dalı: Stilomastoid foramenden birkaç milimetre daha distalden ayrılır. Dış kulak yolu kıkırdak bölümünden geçerek dış kulak yolu ve kulak kepçesi cildine dağılır. FS'nin innerve ettiği bölgeye 'Ramsey-Hunt bölgesi' adı verilir.

Periferik Sinirdeki Bağ Dokuları: Periferik sinirde, anatomik olarak farklı yapılarda sinirin fonksiyonuna ve biyomekaniğine destek olan 3 ayrı bağ doku bulunur. Bunlar epinörium, perinörium ve endonöriumdur.

Epinörium gevşek areolar bağ dokudan oluşmuştur. İçindeki kollajen lifler sinir boyunca ilerlerler ve bunlar yaklaşık olarak 80 nm çapındadırlar. Epinöriumdaki kollajen lifler perinörium ve endonöriumdakinden daha kalındır. Periferik sinirin kalınlığı arttıkça epinöriumun da kalınlığı artar. Epinörium içinde önemli hücresel, vasküler ve lenfatik yapılar vardır. Bu yapılar sinirin, travmaya olan cevabını etkiler. Sinir üzerinde yapılan kompresyonların etkisi epinörium içindeki yağ hücreleri tarafından azaltılır.

Perinörium, sinir liflerini sararak onları fasiküller haline sokan bağ doku kılıfının adıdır. Bu bağ doku içinde yaklaşık 15 tabaka halinde düzleşmiş poligonal

hücreler bulunur. Bu hücreler bir bazal lamina ile birbirlerine bağlanırlar. Bu bazal laminanın diabetes mellitusda ve yaşlılıkta kalınlaştığı saptanmıştır (25). Perinöral hücreler özelleşmiş fibroblastlardır. Perinörium kollajen lifleri boyunca uzanırlar ve bunlar yaklaşık olarak 65 nm kalınlığındadırlar (26). Perinöriumun dış tabakasında yüksek oranda endositotik veziküller bulunur. Bunlar içeriye doğru inildikçe azalır, iç tabakada ise “tight junction”lı (sıkı bağlantılı) hücreler bulunur.

Perinöriumun morfolojik özellikleri değerlendirilecek olursa, perinöriumun yarı elastik ve yarı geçirgen olduğu görülebilir (27). Normalde burada, diğer dokulardan daha yüksek oranda intersellüler basınç görülür. Bu basınç nedeni ile normal durumlarda bile perinörium üzerinde bir gerginlik vardır. Bu basınca endonöral sıvı basıncı adı verilir (26). Herhangi bir şekilde perinörium hasarı oluştuğunda, bu basınç nedeni ile sinir lifleri bu defektten dışarı herniye olur ve iskemiye bağlı olarak demiyelinizasyon oluşur.

Perinörium uzun aksta da bir gerginliğe sahiptir. Bu durum sinir kesilerinin cerrahisini daha da zorlaştırır. Sinirler bir lezyon oluşmaksızın %10’u kadar gerdirilebilirler. Yapılan araştırmalar, yapılan gerdirmenin bu oranı geçmesi halinde önce perinöriumun, sonra da fasiküllerin olumsuz etkilenebileceğini göstermiştir (28).

Periferik sinirde en içteki bağ doku tabakasına endonörium denir. Bu yapı tüm aksonu sarar. İçinde kollajen lifleri ve yoğun bağ doku elemanları vardır. Bu histolojik özellikleri ile sinir liflerine destek olur ve sinir liflerini dış etkilerinden korur. Endonöriumdaki kollajen liflerinin endonöral fibroblastlardan çok Schwan hücreleri tarafından yapıldığını gösteren bir takım bulgular da vardır (29).

Endonöriumdaki hücrelerin sinir fonksiyonuna önemli katkıları vardır. Bunlardan en önemlileri endonöral hücrelerin yaklaşık %90’ını oluşturan Schwan hücrelerdir (30). Periferik sinirdeki her akson Schwan hücresi tarafından çevrilmiştir. Bu hücreler miyelin sentezleri yaparak aksonları kaplarlar. Yapılan miyelinizasyon ile sinir lifleri yalıtkan hale gelir, böylece iletim kapasitesi artar. Miyelin kılıfta yaklaşık olarak her iki Schwan hücresi arasında 1 mikrometre kadar bir açıklık bulunur. Burası ekstrasellüler ortamdaki sıvıya karşı uyarılabilir bölgelerdir ve Ranvier düğümü olarak bilinirler. Schwan hücreleri etrafında bir bazal lamina bulunur. Bu yapı Schwan hücrelerini fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücrelerinden

ayırır temel yapıdır. Oluşan iskemiler sırasında Schwann hücreleri dejenere olabilir fakat bazal laminalar korunur. Sinir lifinin büyümesi sırasında bazal lamina yol gösterici rolü üstlenir ve sinir lifinin distalde hedef akson lifini bulmasını sağlar. Schwann hücreleri, endonöriyumdaki iskemiye en hassas hücrelerdir. Bu hücreler iskemiye, mekanik basıya veya toksik etkenlere maruz kalması aksonların demiyelinize olmasına neden olur. Bu durumda yaygın bir hasar oluşarak sinir iletimi tam durabileceği gibi, sadece fokal Schwann hücre harabiyeti de görülebilir. Demiyelinize akson daha sonra Schwann hücreleri tarafından tekrar miyelinize edilir. Bu durum histolojik olarak, normal görülen akson üzerinde çok ince miyelin görülmesi ile anlaşılır (31).

1.1.3 Fasiyal Sinirin Fiziopatolojisi:

Fasiyal sinirde fonksiyon kaybına neden olan yaralanmalar olabilir. Prognostik öneme sahip bu yaralanma derecelerini, Sunderland'ın (32) sınıflamasına göre 5 başlık altında toplayabiliriz. Siniri oluşturan yapıların yaralanmalarına göre;

I. derece yaralanma (Nöropraksi): Aksonal akım durmuştur, etiyolojik faktör ortadan kalkınca sinir fonksiyonları tam olarak geri döner.

II. derece yaralanma (Aksonotmezis): Aksonal kopma vardır. Yaralanmanın seviyesinden motor son plağa kadar olan bölgede, Wallerian dejenerasyon gelişmiştir. Sinir bütünlüğü tamdır ve sebep ortadan kalkınca normal fonksiyona döner.

III. derece yaralanma (Endonörotmezis): Endonöriyum defekti de olduğu için, daha ağır bir yaralanmadır. İyileşme sürecinde akson yanlış endonöriyum içine doğru rejenerasyon gösterebilir (misdirection) ve inkomplet iyileşmeler meydana gelebilir.

IV. derece yaralanma (Perinörotmezis): Sinirde daha da ağır lezyon vardır. Yanlış iyileşmeler daha fazla olmaktadır.

V. derece yaralanma (Epinörotmezis): Burada sinirde tam kopma söz konusudur. Kopan uçların, uç-uca getirilmediği sürece iyileşme şansı yoktur. Kopan uçlar karşı karşıya anastomoz edilse bile iyileşme hiçbir zaman tam bir iyileşme olmayacaktır.

Paralitik FS'de eğer sebep enfeksiyon ise sinirin labirenter segmentinde boydan boya ödem bulunmakta, travmatik vakalarda ise retrograd ödem ve enflamasyon bulunmaktadır.

1.2 Fasiyal Paralizi

Periferik fasiyal paralizi yapan birçok sebep vardır. Bunların bir kısmı hayatı tehdit eden bir hastalık olabilmektedir. Vakaların büyük bir kısmında da belirgin bir sebep bulunamamakta ve bunlar idiyopatik grupta incelenen Bell paralizisi olarak kabul edilmektedirler. Fasiyal paralizi sebepleri; idiyopatik hastalıklar, travmatik hatalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, tümöral hastalıklar ve diğer hastalıklar olmak üzere başlıca beş ana başlıkta toplanabilir (1).

1.2.1 Travmatik Fasiyal Paraliziler

Fasiyal paralizi yapan sebepler arasında, Bell paralizisinden sonra ikinci sırada travmatik fasiyal paraliziler gelmektedir. Künt travmalar sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarında, ateşli silah yaralanmalarında, temporal kemik cerrahisi sırasındaki iyatrojenik travmalarda, parotis bölgesinin penetran yaralanmalarında ve yüz bölgesinin cerrahisi sırasında gelişen iyatrojenik travmalarda fasiyal paralizi görülebilir. Travmatik fasiyal paralizilerin en sık nedeni trafik kazaları, düşme ve darp sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarıdır (1).

Kaza sonucu meydana gelen fasiyal paraliziler özellik göstermeleri bakımından üç grupta incelenebilir.

-Kafa travmalarına bağlı fasiyal paraliziler,

-Ateşli silahlarla meydana gelen fasiyal paraliziler,

-Boyun ve parotis bölgesi yaralanmaları sonucu ortaya çıkan fasiyal paraliziler.

Trafik kazalarının gün geçtikçe artması, kafa travmalarının sıklığını açıklamaktadır. Kafa travmalarına bağlı fasiyal paralizilerin sıklığı, literatürlere göre %2-3 arasında değişmektedir. N. olfaktorius hariç tutulursa (%6), kafa travmalarında en çok yaralanan sinir FS'dir (1).

Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş-Boyun cerrahisi ile Beyin Cerrahisi bölümlerinin ilgi alanına giren bazı cerrahi girişimler sırasında, FS yaralanabilir. Bu cerrahi girişimlerden bazıları; timpanoplasti, radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyon, modifiye radikal mastoidektomi, stapedektomi, endolenfatik kese ve

vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler sırasında, akustik tümör cerrahisi, arka ve orta kranial fossaya yönelik ameliyatlara, özellikle parotis tümörlerinde uygulanan parotidektomiler olarak sıralanabilir (1).

Özellikle parotis bölgesine ve mastoid tepe önüne gelen, ateşli silah ve diğer kesici delici silahlarla yaralanmalarda oldukça sık fasiyal paraliziler görülmektedir (1).

İyatrojenik fasiyal sinir paralizileri nadir olarak görülmesine rağmen hem hasta hem de cerrah için kötü bir durumdur ve insidansı % 1 olarak rapor edilmiştir (33). FS anatomik varyasyonlarında iyatrojenik hasar oluşma riski yüksektir. En sık gözlenen varyasyon dehissanslar olup sıklıkla oval pencere üzerinde timpanik segmentte gözlenmektedir. Postoperatif fasiyal paralizisi erken ve geç dönemde ortaya çıkabilmektedir. Nielsen ve ark. (33) yaptıkları çalışmada mastoid cerrahi sırasındaki iyatrojenik fasiyal paralizisi insidansını %1.7 olarak rapor etmişlerdir. FS'nin intratemporal bölümünün iyatrojenik hasarlarının tedavisi sebebe bağlıdır. Sinirin kesilmek zorunda kaldığı fasiyal nörom gibi durumlarda mümkünse uç-uca anastomoz yapılmalı, eğer bu mümkün değilse greft ile onarım tercih edilmelidir.

Eğer FS'de hasar %30'dan fazla ise debride edilmeli ve reanastomoz yapılmalıdır (34). Fisch (35) risk altındaki hastalarda travmalardan sakınmak için monitörizasyon kullanımını önermiştir. Literatürde iyatrojenik FS yaralanmalarının nedenleri arasında en sık timpanomastoid cerrahi bildirilmektedir (36).

1.3. Sinir Yaralanmalarının Cerrahi Tedavisi

Travmatik paralizilerin değerlendirilmesinde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları çok önemlidir. Paralizinin oluş şekli, travmadan hemen sonra mı, yoksa daha sonra mı gelişmiş olduğu tedaviyi planlamada ve hastanın takibinde oldukça yol göstericidir. Travmadan hemen sonra gelişmiş bir paralizide veya kesi düşünülen bir vakada acil cerrahi girişim düşünülmelidir. Travmatik paralizisi düşünülen bir vakada temporal bölgede ve mastoid bölgede bulunan bir ekimotik saha anlamlıdır. Temporal kemiğin, radyolojik incelenmesinde, özellikle petroz kemiğe yönelik Towne grafide fraktür hattını görmek mümkündür ancak bilgisayarlı tomografi (BT) daha detaylı olarak fraktürü gösterecektir (1).

FS'nin intratemporal ve ekstratemporal seyirindeki künt ve penetran travmalara eşlik eden inkomplet veya travma anında bulunmayıp zaman içinde yavaş

gelişen fasiyal paralizilerin nedeni sinirde ödem gelişmesine bağlıdır. Bunlarda tedavi Bell paralizisinde olduğu gibi elektrofizyolojik test sonuçlarına göre planlanmalıdır. Komplet paralizide progresyon gösterip şiddetli sinir dejenerasyonu geliştiği belirlenen hastalarda ve travmayı takiben ani gelişen komplet paralizilerde, hasar bölgesinin cerrahi eksplorasyon endikasyonu vardır (1).

Cerrah, sinir kesisini operasyon sırasında farkedirse gerekli onarımı da aynı anda yapmalıdır. Cerrahi girişim sonrasında farkedilen inkomplet paralizilerin nedeni sinirin gerilmesi, sıkıştırılması veya vaskülarizasyonunun bozulmasına bağlı gelişen ödemdir. Cerrahi girişim sonrasında farkedilen komplet paralizilerde cerrahi uygulanan bölgede FS'nin eksplere edilmesi ve tesbit edilen lezyona göre onarımın yapılması gerekir (1).

1.3.1 Travmatik Fasiyal Paralizinin Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Teknikler

İlk cerrahi sinir anastomozu 1872'de Letievan tarafından yapılmıştır (37). Bundan bir yıl sonra da Heuter tarafından epinöral suturelerle ilk anastomoz yapılmıştır (38). Bu anastomozlar sonrasında enfeksiyonun önlenmemesi, o dönemde temel başarısızlık nedeni olmuş ve cerrahi tedavinin gelişmesini önlemiştir. Fasiyal parali tedavisinde kullanılan cerrahi girişimler tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo1: FS paralizisi tedavisinde kullanılan cerrahi teknikler (1).

1. Fizyolojik işlemler

- Uç-uca anastomoz
- Greftle onarım
- Fasyo-fasiyal greft ile onarım

2. Dinamik işlemler

- Hipoglosso-fasiyal anastomoz
- Temporal adale transpozisyonu
 - Masseter adalesinin transpozisyonu
 - Servikal adale ve sinir transpozisyonu

3- Statik işlemler

- Palmaris longus kas transpl.
- Fasya lata askısı
- Digastrik adale transpozisyonu
- Yüz germe işlemleri
- Blefaroplasti
- Kaş kaldırma

4-Göze yapılan işlemler

- Altın ağırlık implantasyonu
- Spring implantasyonu
- Silastik uygulanması
- Temporal adale transpozisyonu
- Bick işlemi
- Tarsorafi

5.Diğer cerrahi işlemler

- Platisma rezeksiyonu
- Burun kanatlarının süspansiyonu
- Stapes adale tendonunun kesilmesi
- Lakrimal bezin kısmi kesisi
- Fasya implantı

Timpanomastoid cerrahide, FS'nin iyatrojenik olarak en sık hasarlandığı yer ikinci dirsek bölgesi ile mastoid segmenttir. Sinir çevresinin %50'den fazlası tahrip olmuşsa zedelenen segment rezeke edilmelidir (34). Bu durum greftlemeden daha iyi sonuç vermektedir (39).

1964 yılında, Edshage (35) epinöral tamirin, sinir uçlarının hatalı olarak karşı karşıya gelmesine neden olduğuna ve fasiküler itilmelerin olduğunu kendi çalışmasında göstermiştir. Benzer görüşte olan ve epinöral tamire karşı interfasiküler tamiri savunan Sunderland'in (40) çabaları ise cerrahi mikroskobun kullanılmaya başlanmasına kadar sonuçsuz kalmıştır (40, 41).

İntratemporal FS'nin tedavisi, travmanın sebebi göz ardı edilirse ekstra temporal tedavi ile aynıdır. Sinir eksplorasyon sonrası sağlam bulduysa,

dekomprese edilir ve sinir kılıfı açılır. Sinirde kısmi bir hasar varsa, dekompresyon sırasında sinir kendi haline bırakılır ya da kemik parçacıkları kemik üzerinden çıkartılarak tedavi edilir. İntratemporal FS'deki hasar, gerginlik olmadan uç-uca anastomoz yapılamıyorsa greft tercih edilir (42).

Fasiyal sinir eksplorasyonu için opere edilecek hastaya fonksiyonun geri dönüşünün çok uzun süre olabileceği anlatılmalıdır. Kopmamış bir sinirin rejenerasyonu yaklaşık günde 1 mm'dir. Uç-uca anastomoz veya greftleme ile sinirin anastomozu sonucu rejenerasyon süresi tahmin edilemez. Serebellopontin açığı yaralanmasında onarımdan sonra fonksiyonun geriye dönüşü yaklaşık 15 ayda, genikülat gangliyon hasarından sonra 9 ayda, pes anserinusdaki hasardan sonra 4 ayda gerçekleşir. Bunlar ortalama sürelerdir. Hastaya onarım ile muhtemel fonksiyonun geri dönüş arasındaki sürenin değişebileceği anlatılmalıdır (4).

Sinir anastomozu: FS'nin onarımında aşağıdaki minimal parametreler olmalıdır.

1- İpsilateral fasiyal nükleus yeterli sayıda fonksiyon gören hücre cisimciklerine sahip olmalı

2- Proksimal sinir segmenti fasiyal nükleusla bütün olmalı ve aksonal rejenerasyonu desteklemeli.

3- Distal segment fonksiyone kas birimleriyle temas halinde olmalı ve rejenerasyon olan aksonları kabul eden endonöral tüplere sahip olmalıdır (42).

Bugün genellikle sütür ve greft aynı sonuçları verdiği için greft kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Sinirin yolunu değiştirmek hemen hemen bırakılmış gibidir. Sadece parotis için düşünülebilir. Sütür koymadan önce sinir uçlarının tazelenmesi gerekebilir. Bu konuda dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır (43) ;

1- Travma sonucu, sinir liflerinin yarısından fazlası sağlam görünüyorsa sadece dekompresyon yapmak ve sinir uçlarının karşı karşıya gelmesini sağlamak yeterlidir.

2- Sinir liflerinin yarısından fazlası sağlam olmasına rağmen lezyon yerinde sikatriks dokusu veya nöroma meydana gelmişse, bunların rezeke edilmesi gerekir.

3- Sinirdeki defekt, sinirin yarısından fazla ise, sinir dokusu kesilerek uç-uca anastomoz veya greft ile onarılır.

4- Sinir görünüş olarak sağlam görünmesine rağmen atrofik ise, atrofik ve sikatriyel bölümünün çıkarılması gerekir. Sinir kesilecekse bunun için keskin mikrobistüriler kullanılır. Kesim yeri tam dik olmalıdır. Sinir liflerinin karşı karşıya gelebilmesi için bu çok önemlidir.

5-Sinir gövdesi için iki veya üç sinirin distal dalları için bir veya iki sütün kullanılır. Sütün mikroskop altında ve her iki ucun birbirine tam karşılıklı uyuşması şarttır.

FS'nin cerrahi tamirinde şunlara dikkat edilmelidir (1):

-Sütün konurken hiçbir şekilde sinir gergin olmamalı ve mutlaka greft aradaki defekten daha uzun seçilmelidir, kullanılan greftin uzunluğu defektin uzunluğundan en az 4 mm fazla olmalıdır.

-Sütün olanak verdiği kadar az sayıda olmalıdır.

-Fallop kanalı içinde sinir grefti yapılanlarda sütün gerek yoktur.

-Epinöriyum sütün yapılacak yerlerde kesilip çıkarılmalıdır.

-Fasiküler anastomoz sütünlerinde en ince (10/0 monofilament) iplik kullanılmalıdır.

Sinir Greftleri ile Tamir: Sinir greftleri, sinirdeki defekt büyük ise kullanılır. İlk sinir grefti, 1930 yılında Bunnell tarafından kullanıldı. Bugün pleksüs servikalis süperiorun auriküler dalı kullanılmaktadır. Erbs noktası; angulus mandibula ile mastoid arasındaki çizginin SKM adale arka kenarına dik olarak çizilen ikinci bir çizgi ile kesiştikleri nokta olarak ifade edilir. 10 cm'den büyük defektlerde ve n. aurikularis majör'ün kullanılamadığı durumlarda n. suralis greft olarak kullanılır (44).

Ayrıca sinirin lif ve kalınlık bakımından FS ile aynı özellikleri göstermesi de bir tercih nedenidir. Sinirin kesilmesi, ameliyat sonrası, alınan bölge his kusurlarına neden olabilir.

Fasiyal Sinir-Sinir Anastomozları: FS'nin distal ucunun bir başka motor sinirinin proksimal ucu ile anastomoz yapılmasıdır. Bunun endikasyonları, greft ile onarımın yapılamadığı vakalardır. Çeşitli motor sinirler anastomoz için kullanılır. Ancak en çok kullanılanı hipoglosso-fasiyal anastomozdur (20). Hipoglosso-fasiyal sinir anastomozu, diğer kraniyal sinirler paralitik ise tavsiye edilmez. Özellikle 10. kraniyal sinir paralizisi olan vakalarda yutma güçlüğü olanlarda veya Von

Recklinghausen hastalığı gibi diğer kraniyal sinirlerin paralitık olabileceği vakalarda bu cerrahi yapılmaz (3).

Reanimasyon Teknikleri: FS'nin hiçbir cerrahi yöntemle onarılamadığı vakalarda ve yüz kaslarında atrofi meydana gelen eski fasiyal paralizili vakalarda, yüzdeki asimetriyi gidermek amacı ile bazı kozmetik müdahaleler yapılabilir. Travmanın zamanı, sebebi ve lokalizasyonu ne olursa olsun acil sonuç alınması gereken durumlarda bölgesel reanimasyon teknikleri büyük avantaj sağlar.

Cerrahinin Zamanlaması: Periferik sinir yaralanmalarında, cerrahinin zamanlaması uzun yıllardan belli tartışılmıştır. Temiz, keskin ve 24 saatten az olan yaralanmalarda primer tamir endikasyonu vardır. Böylelikle normal görünümdeki anatomik yapılar içinde skar dokusu olmadan cerrahi yapmak mümkün olur. Distaldeki deinnerve olan dokunun kısa süre içinde reinnervasyonunun sağlanması acil cerrahi girişiminin önemini artırır. Grabb'in (45) yaptığı araştırmada, primer cerrahinin sekonder cerrahiye üstün olduğu görülmüştür.

1.3.2 Sinir Tamirinde Kullanılan Cerrahi Teknikler

Epinöral Tamir: Bu yöntem periferik sinir cerrahisinde eskiden beri uygulanan ve günümüzde de kullanılan bir tekniktir. Sinirin uçlarının hazırlanması cerrahinin başarısında çok önemlidir. Sinirin her iki ucundan düzgün bir şekilde kesilmesi gerekmektedir. Bu amaçla özel olarak tasarlanmış giyotinler kullanılabilir. Sinir uçları kesilmeden önce, iki adet birbirleri ile 180 derece açılı işaret sütürü konarak, uçlar tam olarak karşılaştırılmaya çalışılır. Daha sonra 8-0 veya 10-0 naylon sütürle, epinöral tabaka altındaki sinir dokusuna zarar vermeden dikilir. Harris ve Tindall (37), epinöral sütürlerin çok sıkı olmamasını, postoperatif ödem açısından önermektedirler.

Fasiküler Tamir: Fasiküler tamir, mikrocerrahi tekniğinin gelişmesi ile ortaya çıkan ve fasikülerin daha iyi karşı karşıya gelmesini sağlayan sütür tekniğidir. Bu yöntemde sinir uçları disseke edildikten sonra epinörium her iki uçtan birkaç milimetre açılır. Fasiküllerin büyüklükleri ve lokalizasyonları değerlendirilerek, proksimal ve distal fasiküller uç uca getirilir. Motor fasiküller sinir stimülatörü ile araştırılabilir. Bu işlemden sonra her fasikül iki adet 10-0 veya 11-0 sütürle uç uca anastomoz yapılır.

1.4 Sinir Rejenerasyonu

Sinir rejenerasyonunun daha iyi anlaşılması ve cerrahi tekniklerin gelişmesine rağmen hasarlı nöronda tam bir fonksiyonel düzelme olması çok nadirdir (46). Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 200.000'den fazla sinir tamiri girişi yapılmaktadır (47). Sinir hastalıkları ve yaralanmalarında aksonal büyümeyi yeniden stimüle edecek terapötik stratejiler, henüz emekleme çağındadır.

Schwan hücreleri, sinir rejenerasyonunda önemli bir yer tutarlar. Hem aksonların hedeflerine ulaşmaları için gereken fiziksel şartları oluştururlar hem de aksonal gelişmeyi destekleyen ekstrasellüler proteinleri sağlarlar. Hasar gören bir sinirde Schwan hücreleri aktive olur, çoğalarak distal segmentte makrofaj aktivitesine yardımcı olurlar. Miyelin fagosite edilse de Schwan hücreleri sağlam kalır. Schwan hücrelerinin oluşturduğu tübüller içine doğru akson rejenerasyonu kompleks bir süreçtir. Rejenere olan bir akson distale doğru birden fazla tomurcuk gönderebilir. Bunu hedef organa olan spesifiteye göre oluşan selektif atrofi izler (48, 49).

Kesilen ve rejenere olan proksimal aksonun ucunda oluşan genişlemiş aksonal tomurcuklanmaya büyüme konisi adı verilir. Büyüme konisi, içinde aksonal büyüme ve rejenerasyon için gerekli destek dokulara ulaşacak nöral elemanlardan ve bol miktarda aksonal organel ve mikrofilamallardan oluşur. Optimal olarak büyüme konisi, Schwan hücre tüplerine yönelmektedir. Bu süreç pek çok mekanizma tarafından kontrol edilmektedir ve bazal lamina yapıları ile kontakt yönlendirme, nörotropizm-kemotaksis bunlardan bazılarıdır. Akson distal segmente ulaştıktan sonra periferde doğru büyümeye devam eder ve hedef organa varmasından sonra maturasyon safhası başlar. Proksimalden distale doğru akson çapı artar, miyelinizasyon bunu takip eder. Rejenere olmuş bir akson normalden daha küçüktür ve daha ince bir miyelin tabakası vardır (50).

Sinir kesisi yada ciddi ezilme yaralanmalarından sonra proksimal ve distal sinir uçlarının primer renastomozu ile hedef iskelet kasının optimal reinnervasyonu sağlanabilir. Eğer sütün hattında gerginliğe yol açmadan primer onarım yapılamıyorsa interpozisyonel sinir greftleri ile onarım en iyi fonksiyonel sonucu verir. İnterpozisyonel sinir greftleri reinnervasyona üç şekilde yardımcı olur. Öncelikle greftte yeralan endonöral tüpler rejenere olan aksonların defekti

geçebileceği bir çatı sağlar. İkinci olarak Schwan hücreleri canlı oldukları sürece aksonal rejenerasyonu uyaran trofik faktörler sağlar. Üçüncü olarak greftteki Schwan hücreleri rejenera olan sinir liflerinin remiyelinizasyonuna yardımcı olur (51).

Sinir tamiri hücresele bir tamir işlemidir. Ampute edilen sinir hücreleri, kesilen kısımlarını kompanse etmek için yeni yollar oluşturarak aksoplazmik akımlarını tekrar kazanırlar. Nöronların sayısı artmaz fakat her bir hücrenin tamiri yoğun hücresele proliferasyonun olduğu bir ortamda gerçekleşir. Bir akson kesildiğinde ilgili sinir hücresi karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişiklikler geçirir. İlk olarak Nissl tarafından (1892) gözlenen tipik cevap hücre gövde hacminde artış, nükleusun periferde deplasmanı ve sitoplazmadan bazofilik materyalin kaybını içerir (52).

Bir sinir dalı kesildiğinde veya hasarlandığında her iki dalda normal morfoloji ve doku organizasyonunda önemli değişiklikler gerçekleşir. Proksimal dalda aksonlar ona karşılık gelen endonöral tüpü arkasında boş bir silindir olarak bırakarak yukarı doğru az bir mesafe için dejenera olur. Ana Schwan hücreleri ana bazal lamina içinde proliferata olur ve proksimal daldan reinnervasyon için uygun olan distal dejenera sinirlerde uzanan Bungner bantları olarak bilinen hücre kolonlarını oluşturur (53).

Kesiden sonraki ilk birkaç gün içinde proksimal daldaki miyelinize aksonlar distal olarak ilerleyen çok sayıda aksonal filiz ve ince miyelin kılıf üretir. Periferale sinir tamirinin başarısı dal aralığından distal dala doğru rejenera olan aksonların yoğunluğu, doğru hedeflere ulaşan bu aksonların popülasyonu ve yaptığı bağlantılarla belirlenir (53).

Son zamanlarda nöroglial hücrelerden olan astrositler ve mikroglia/makrofajlar üzerine dikkatler yoğunlaştırılmıştır. Glial hücre tipleri; hipertrofi, proliferasyon, migrasyon ve farklı morfolojik fenotiplere dönüşüm olmak üzere travmatik yaralanmalara güçlü cevap vermektedirler (54).

Endojen glial hücrelerin ilk yapısal cevapları, lezyon sonrası 5-20 dakika arasında gözlemlenir. Bu aktivasyon dinamik bir süreçtir ve lezyonun merkezinden nöropillere yayılır. Lezyondan 2-3 hafta sonra glial reaksiyon pik yapar, fakat belirgin astrositik değişiklikler gibi makrofajlar lezyondan 2 yıl sonra yapılırlar (55).

Sinirin yeniden büyümesi spesifik proteinlerin ekspresyonu ile kontrol edilmekte ve aksonal rejenerasyonun stimülasyonunu sağlayan uygun genlerin regülasyonu ile mümkün olabilmektedir. Aksonların yeniden büyümesini sınırlayan önemli ekstresek bir faktör, lezyonlu sahada belirgin glial skar oluşmasıdır. Rejenerasyonun olduğu hemen her yerde, rejenere sinir lifleri nöroglial skarda durmakta veya atlayarak geçmektedir. Skar matriksi aksonal büyümenin devam etmesini engeller ve aksonal rejenerasyona karşı mekanik bir bariyer olarak işlev görür. Akson rejenerasyonunda normal süreçler; hasarlı aksonların yeniden büyümesi (spontan filizlenme), lezyon sahasına geçiş olması, uygun doğrultuda uzama olması, normal hedefin topografik reinnervasyonu ve önceki elektrofizyolojik niteliklerin restorasyonunu içermektedir (56).

Sunderland (32), endonöriumun sağlam olduğu durumlarda aksonal rejenerasyon fonksiyonunun düzeldiğini buna karşın endonörium yaralanmaları ile birlikte olan lezyonlarda fonksiyon kaybının düzelmediğini belirtmektedir. Buna karşın, yine aynı hücrelerde, akson rejenerasyonu için çok gerekli olmayan nörofilman yapımında ve nöronal uyarıcı enzim sentezinde belirgin bir düşüş olur (57).

Rejenerasyonun başlangıcında, aksonun ucu endonöral tüp içinde lezyonun olduğu bölgeye doğru ilerler. Proksimalde, aksonal büyümeye ait bulgular 24 saatin sonunda görülmeye başlar. Bu bulguların ortaya çıkışı lezyonun karakterine göre gecikebilir. Travmanın olduğu bölgede, bağ dokusu yapılarının korunmuş olması rejenerasyonu, aksonal büyümeyi hızlandırır (58).

Aksonun büyümesi ve fonksiyonun düzelmesinde, Schwann hücrelerinin akson etrafında toplanarak miyelin sentezini başlatmaları da rol oynar. Bu yolla, remiyelinizasyon proksimal segmentten distale doğru ilerler. Yeni miyelinin yapımı için, eski miyelin artıkları ve kandan alınan kolesterol molekülleri kullanılır. Yeni miyelin, yaklaşık 7-15 gün içinde yapılır ve aksonal rejenerasyona eşlik eder. İki akson tam olarak kopmuşsa, araları sinir bağ dokusundan kaynaklanan fibroblastlar, perinöral hücreler, kollajen lifleri ve kapiller damarlarla dolar. Aksonal büyüme sırasında, kollajen lifleri sinir doğrultusuna paralel dizildikleri için belirgin bir engel teşkil etmezler. Yine akson ucunun, distal aksona ve Schwann hücrelerine olan yönelme eğilimi aksonun rejenerasyonuna yardım eder (32).

1.5. Çalışmada Tedavi Gruplarına Uygulanan Ajanlar

1.5.1 Aminoguanidin

Aminoguanidin (AG), biguanid grubu bir nükleofilik hidralazin derivesi olup, ilk olarak 1892 yılında nitroguanidinin redüksiyonu ile hazırlanmıştır (CH_6N_4 ; mol wt=74,09).



Aminoguanidin (AG) ileri glikolizasyon son ürünlerinin (AGE) etkili bir inhibitörüdür (59). 1986 yılında dokularda glukozun çapraz bağ oluşumunu engelleyerek doku hasarında azalmaya neden olduğu ortaya konulmuştur (60).

Aminoguanidin (AG), AGE inhibitörü olmasıyla birlikte, 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarla uyarılabilen nitrik oksit sentazı (iNOS) inhibe ettiği de gösterilmiştir (61).

Yakın zamanda, AG'nin histamin ve putresin gibi biyolojik aktif diaminlerin indirgenmesini katalizleyen, diamin oksidaz (DAO) enziminin potent inhibitörüdür (62).

Aminoguanidinin (AG) antioksidan etkileri ve peroksinitriti süpürücü etkileri de gösterilmiştir. Ayrıca yine serbest radikal temizleyici etkileri (özellikle süperoksit ve OH radikallerine karşı) ortaya konmuştur (3, 63, 64).

Fujisawa ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmalarda, AG'nin yaşlanmayı önleyici etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir.

Tutak ve ark. (65), yaptıkları deneysel çalışmada, ratlarda hipoksik iskemik beyin hasarına karşı aminoguanidin ve indometazinin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda, ratların dorsal hipokampal bölgelerinden elde edilen spesmenlerin incelenmesinde kontrol grubuna göre aminoguanidin verilen grupta infarkt alanının anlamlı olarak daha sınırlı olduğunu saptamışlardır.

İskemik beyin hasarında nitrik oksit ve NADPH-diaforaz (NADPH-d) oluşumunun çalışıldığı bir başka çalışmada, iskemik beyin hasarında oluşan nöral

hasarın önlenmesinde, aminoguanidin verilen grupta anlamlı olarak NADPH-d seviyelerinin baskılandığı gözlenmiştir (66).

1.5.2 Melatonin

Melatonin pineal bezden, çeşitli biyolojik ve psişik faktörlerin etkisine göre ritmik olarak salgılanan bir ajandır. Melatonin salınımının 24 saatlik ritmi; yaş, medikal şartlar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklara göre farklılık gösterebilir. Melatoninin kan basıncı regülasyonu, retinal fizyoloji, overler üzerinde etkisi, immun fonksiyonlar üzerine etkisi, osteoblast gelişimi üzerine etkisi olmakla beraber, son dönemlerde ortaya konulan serbest radikal düşürücü etkisi ve geniş etkili bir antioksidan özelliğine sahip olduğu bilinmektedir.

Melatonin esansiyel bir aminoasit olan triptofandan sentezlenmektedir. Melatonin triptofandan dört basamakta sentezlenir. İlk olarak triptofan, triptofan 5-monooksijenaz ile 5-hidroksitriptofana çevrilir. Daha sonra aromatik L-aminoasid dekarboksilaz enzimi 5-hidroksitriptofanı serotonine çevirir (5-hidroksitriptamin). Oluşan bu ürünü arilalkilamin-N-asetiltransferaz (AANAT), N-asetil serotonine çevirir. Bu oluşan üründe melatoninin prekürsörüdür. Salgılanması primer olarak karanlıkta ve gece olmaktadır. Ana nörotransmitteri pineal bezde postgangliyonik sempatik sonlanması olan norepinefrindir (NE).

Memelilerde melatonin etkinliğini 3 tip reseptör vasıtasıyla gösterir. Bunlar MT1 (Melatonin reseptör tip 1), MT2 ve MT3. İlk ikisi G-protein bağlı reseptörler vasıtasıyla geniş bir intrasellüler haberci ağıyla (cAMP, cGMP ve kalsiyum) etkinliğini gösterirken, MT3 reseptörü kinin redüktaz proteini vasıtasıyla etkinliğini gösterir. Memelilerde MT1 ve MT2 reseptör subtiplerine spesifik beyin yapılarında ve periferel organlarda yoğun şekilde rastlanır (67).

Melatoninin uyku bozukluklarındaki etkinliği klinik kullanımda oldukça etkili olabilecek düzeydedir. Özellikle uyku bozukluğu çeken ileri yaş hastalarda melatonin uyku düzenini sağlamada anlamlı derecede düzelme sağlayabilecek sonuçlara sahiptir. Yakın zamanda Brzezinski ve ark. nın (68) yaptığı bir çalışmada, uyku bozukluğu çeken hastalarda uyku etkinliğini %2-3 oranında artırmıştır. Bunun yanında melatonin REM uyku bozukluklarında, gecikmiş uyku fazı sendromunda, uyku bozukluğunun eşlik ettiği manik hastalarda ve fibromiyaljili hastalarda başarıyla kullanılmaktadır (67).

Melatonin immün sistemi stimüle eder ve akut stres, viral hastalıklar ve ilaç tedavisine bağlı immün sistem zayıflamalarında etkilidir. Melatoninin spesifik reseptörlerine bağlanmasıyla sitokin üretiminde ve immün fonksiyonlarında artış meydana gelir. İnsanlarda günlük oral melatonin takviyesiyle doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinde artma sağlanmıştır (69, 70).

Buna ilaveten, melatonin gen çoğaltımında ve çeşitli immünmodulator sitokinlerin salınımında da etkin bir ajandır. Bu etkisi, peritoneal makrofajlar aracılığıyla; tümör nekrozis faktör-alfa, transforming growth faktör-beta ve kök hücre faktörlerine olurken, yine splenositler aracılığıyla; interleukin-1 beta, interferon gama, tümör nekrozis faktör-alfa ve kök hücre faktörleri üzerine etki eder (71, 72).

Melatoninin kronik inflamasyon üzerine etkin bir inhibisyonu sözkonusu olup, histopatolojik olarak kronik inflamasyon nedeniyle tedavisinde halen zorlanılan romatoid artrit, nokturnal astma gibi hastalıklarda melatoninin 24 saatlik etkinliğinden faydalanılabilir (7, 8).

Bir başka immünmodulator etkisi sarkoidozlu hastalar üzerinde ortaya konmuştur. Uzun süreli kortikosteroid kullanımına rağmen fayda görülemeyen sarkoidozlu hastalarda 4-12 aylık melatonin tedavisi sonrasında solunumda düzelmeye, lenf nodlarında küçülme ve kan değerlerinde normale dönüş gözlenmiştir (73).

Melatoninin bir diğer etkinliği antikanserojen özelliği taşımasıdır. Bu etkinliğini direkt ve dolaylı yoldan göstermektedir. Dolaylı etkinliğini hormonal düzende yaptığı değişikliklerle özellikle gonadal kökenli tümörlerde ve hormon bağımlı kanserlerde bariz şekilde gösterirken (74), direkt etkinliğini ise özellikle kemoterapi ile birlikte kullanıldığında kemoterapinin lenfositler üzerine tahrip edici etkisini azaltarak ve antioksidan etkinliği artırarak sağlar. Lissoni ve ark. (74), küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda 5 yıllık hayatta kalma oranını kemoterapi verilen hastalarla kemoterapi ile birlikte melatonin desteği verilen hastalarda karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda melatonin destekli kemoterapi verilen grupta beş yıllık hayatta kalma açısından anlamlı derecede artış gözlenmiştir.

Melatoninin kardiyovasküler sistem üzerine ciddi etkinliği vardır. Hayvan ve insan modellerinde, pineal bezi çıkarılmış deneklerde ortaya çıkan hipertansif etkinin, dışarıdan melatonin verilmesiyle bloke edildiği görülmüştür (75). Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinden bir diğeri ise antianjinal ve

antiiskemik etkinliğidir. Bunu koroner endotelyumunu oksidatif stresten koruyucu etkisiyle sağlar. Bununla beraber postmiyokardiyal infarktlarda melatonin kullanımıyla kardiyak kontraktibilitede anlamlı derecede düzelme gözlenmiştir (76). Sahna ve ark. (77, 78), kardiyak iskemi/reperfüzyon hasarında melatoninin kardiyak hasarı azalttığını ve infarkt alanında iyileşmeyi artırdığını ortaya koymuşlardır.

Melatonin ve kortizol salınımı bozukluğu olanlarda migren ve küme tipi başağrılarının ciddi derecede arttığı gözlenmiştir (79). Melatoninin başağrısı üzerine etkinliğini açıklayacak birçok özelliği mevcuttur; antiinflamatuvar etki, toksik serbest radikal süpürücü etkinliği, proinflamatuvar etkinliği düşürmesi, dopamin ve nitrik oksit sentazı inhibe etmesi, membran stabilizasyonu, gamaaminobütirik asid (GABA) ve opioid analjezik etkinliği, glutamat nörotoksisitesini önlemesi, nörovasküler regülasyonu, serotonin düzenlemesi bu özelliklerindedir (80).

Melatoninin beyinde iskemi/reperfüzyon sonrasında oluşan hasara karşı koruyucu etkinliği sözkonusudur. Bu etkinliğini dolaylı antioksidan aktivitesi, serbest radikal temizleyici etkisi ve muhtemelen mitokondriyal düzeydeki sınırlı serbest radikal oluşumuyla göstermektedir. Melatonin uygulanması ile beyinde oluşturulan iskemi/reperfüzyon modellerinde; infarkt alanında küçülme, DNA hasarında, nöron ve glial hücre kaybında, nöral ödemde ve lipid peroksidasyonunda azalma saptanmıştır (81). Ates ve ark. (82), pineal bezin çıkarıldığı ratlarda spinal kord travması oluşturmuş ve travma sonrasında melatonin verilen grupta verilmeyen gruba göre oksidatif stresin belirteçlerinden; malondialdehid, ksantin oksidaz ve nitrik oksid seviyelerinde belirgin azalma saptamışlardır. Bu durum, melatoninin oksidatif stresi azaltarak oluşturacağı nöroprotektif etkinliğinden faydalanılabileceğini göstermektedir.

1.5.3. Metilprednizolon

Metilprednizolon, mineralokortikoid etkinliği çok düşük uzun etkili bir sentetik glukokortikoiddir. Glukokortikoidler genel olarak, karbonhidrat metabolizması üzerine insüline zıt etki gösterirler. Karaciğerde glukoneogenezi arttırırlar. Karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe ederler. Suprafizyolojik konsantrasyonlarda hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradasyon gibi) bağlı olursa olsun enflamasyonun tüm bulgularını ortadan kaldırır. Bu etkisini, başlangıç döneminde nötrofil lökositlerden

ve monositik makrofajlardan dokulara salınan kemotaktik faktörlerin sentez ve salınımını inhibe ederek, daha sonra da makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MİF) ve trombosit aktive edici faktörü (PAF) inhibe edip lizozom membranlarını stabilize ederek sağlarlar (83). Antiinflamatuvar ve antiallerjik etkilerinden dolayı metilprednizolon tüm otoimmün hastalıkların, aspirasyon ve kimyasal pnömoninin, malign tümörlerin ve birçok hematolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Lipit peroksidasyonunun inhibisyonu ve antioksidan özelliğinden dolayı yüksek dozlarda doku hasarını azaltmaktadır. Bu özelliğinden dolayı yüksek doz metilprednizolon kullanımının spinal kord hasarını azalttığı gösterilmiştir (84, 85).

1.6. Tavşan Fasiyal Sinirinin Anatomisi

Tavşan FS'si aurikula anteroinferior kısmından ekstrakraniyal kısma çıkmaktadır. Aurikula alt kısmında yerleşmiş olan parotis glandının derininde lokalizedir. Parotis glandı tamamen diseke edilirse FS'nin ana trunkusuna ulaşılır. Fasiyal sinir ana trunkusu yukarıdan aşağı ve içten dışa doğru bir seyir gösterir. FS'den yukarı doğru çıkan dal posterior aurikular sinir adını alır. Daha sonra aşağı ve geriye doğru boyna uzanan bir dal verir ve bu dal n. servikalis adını alır. Fasiyal sinir yaklaşık bir cm'lik seyir gösterdikten sonra marjinal mandibular dalı verir. Bu dal aşağı doğru ilerleyerek ağız kenarı ve bıyık hareketlerini sağlar. Marjinal mandibular daldan sonraki kısım bukkal dal adını alır. Bukkal dal yaklaşık iki cm kadar zigomatik adalenin üzerinde seyreder ve iki dalcığa ayrılır. Bu dallar dorsal ve ventral bukkal dallardır. Bu dalların terminal kısımları anastomoz yapar (86).

1.7. Elektromiyografi

Elektromiyografi cihazları; kaydedici elektrotlar, kas ve sinir aksiyon potansiyellerini büyüten amplifikatörler, biyoelektrik değişimleri gösteren osiloskop, bu değişimlerin kulak yolu ile işitilmesini sağlayan mikrofon sistemi, sinir ve kasları kontrollü elektrik şoklarla uyaran stimulatör, elektrotlar ve kaydedici sistemi içeren kompleks aletlerdir.

Kas ve sinirlerden gelen biyoelektriksel potansiyeller 10 mikrovolt ile 10 milivolt arasında değişirler. Bu kadar küçük elektriksel gerilim farklarının osiloskopta yukarı aşağı net çizgiler halinde görülmesi potansiyellerin osiloskoba gelmeden önce amplifikatörlerde büyütülmesi ile temin edilir. Diğer taraftan oluşan

ses titreşimleri de büyütülerek mikrofona gönderilir. Böylece kas aktivasyon potansiyelerinin göz ve kulakla izlenme olanağı elde edilir.

Bir iskelet kasında istemli hafif bir kasılma sonucunda izoelektrik çizgi üzerinde keskin hatlı iniş çıkışlar şeklinde dalgalar oluşur. Bunlar motor ünit potansiyelleridir. Amplitüdlerin yüksekliği EMG'nin değerlendirilmesinde, kas aktivasyonunun kuvveti ve kas gerilmesinin şiddeti ile yakın bir ilişki gösterir.

Elektriksel uyarı verilmesiyle amplitüd oluşumu arasında geçen süre latent periyot olarak adlandırılır ve bu sürenin uzaması kas veya sinir hasarının göstergesi olarak düşünülebilir (87).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Laboratuvarı'ndan temin edilen 2500-3000 gram ağırlığında 32 adet dişi Yeni Zellanda türü tavşanlar üzerinde ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alınarak gerçekleştirildi. Çalışma, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) birimi tarafından desteklendi. Tüm deneklerin fasiyal fonksiyonları değerlendirildi ve fasiyal fonksiyonları normal olanlar çalışmaya dahil edildi. Fasiyal fonksiyonların normal olması kriteri olarak; çiğneme esnasında simetrik bıyık hareketleri, enjektör yardımıyla basınçlı hava üflendiğinde göz kırpmaya refleksinin olması alındı. Denekler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde özel yemlere ve suya sınırsız olarak ulaşabilecekleri düzenekle standart olarak beslendi. Denekler en fazla dörderli olarak ayrı kafeslere yerleştirildi.

2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Kullanılan 32 sağlıklı Yeni Zellanda tipi dişi tavşan 8'erli dört gruba ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol grubu) : Deneklere fasiyal sinir anastomozu yapıldıktan sonra hiçbir medikal tedavi uygulanmadı ve denekler 10 hafta süresince takip edildi.

Grup 2 (Aminoguanidin verilen grup) : Deneklerin fasiyal sinir bukkal dalının anastomoz işlemi bittikten sonra 100 mg/kg/gün aminoguanidin (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Germany) 10 gün süreyle intraperitoneal yöntemle uygulandı.

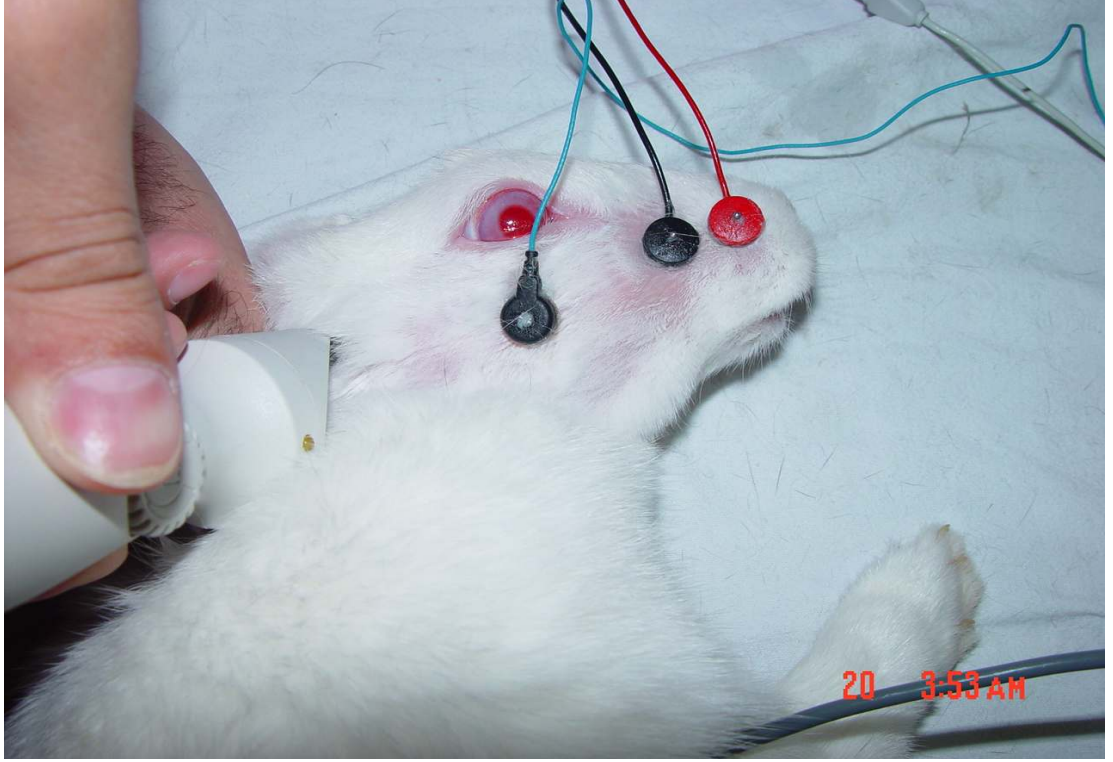
Grup 3 (Melatonin verilen grup) : Deneklerin fasiyal sinir bukkal dalının anastomoz işlemi bittikten sonra 30 mg/kg/gün melatonin (Sigma Chemical Co, St. Louis, ABD) 10 gün süreyle intraperitoneal yöntemle uygulandı.

Grup 4 (Metilprednizolon verilen grup) : Bu gruptaki deneklere cerrahi prosedür tamamlandıktan hemen sonra 1mg/kg/gün dozunda intramusküler enjeksiyon şeklinde metilprednizolon (Prednol-L, Mustafa Nevzat İlaç San. Türkiye) uygulaması iki ay süresince yapıldı.

Tüm gruplara 3, 6 ve 10. haftalarda EMG yapılarak latent periyod ve amplitüd değerleri kaydedildi (Şekil 1).

2.3. Cerrahi Prosedür

Deneklerin tamamına (toplam 32 adet), aynı cerrahi operasyon yapıldı. Denekler 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer, Almanya) ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketanex, Alke İlaç San. Türkiye) ile uyutuldu. Deneklerin fasiyal sinir trasesine uyan bölgede cilt traş edilip %70 etanol ve povidon iyod ile temizlenerek kurutuldu.

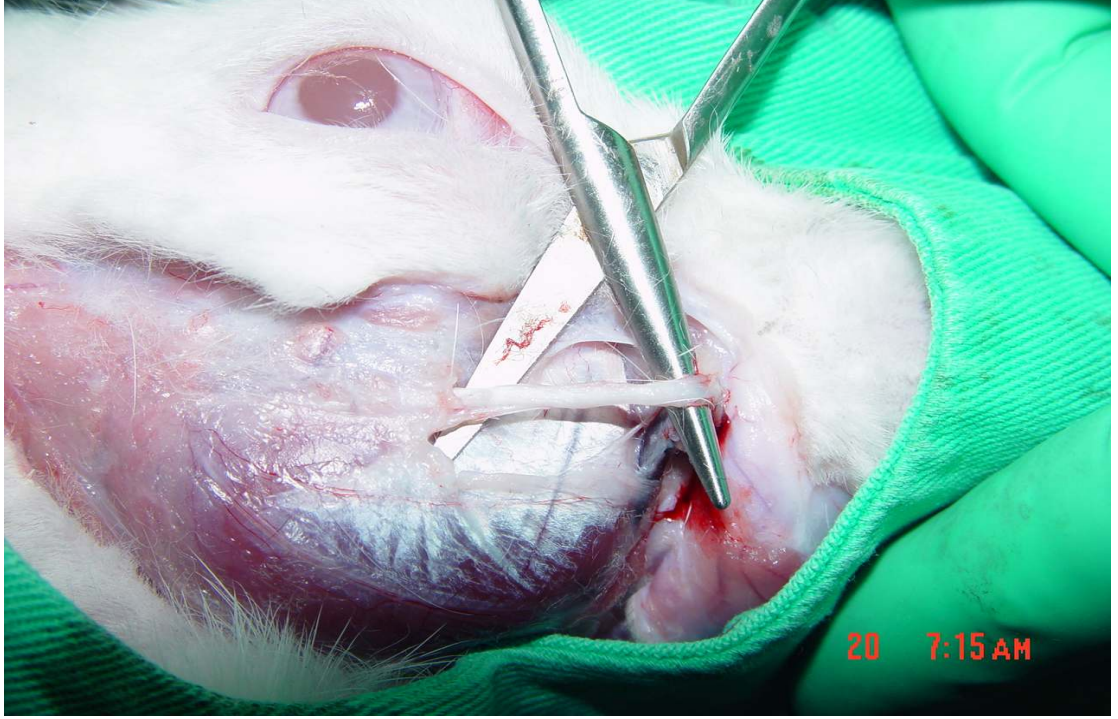


Şekil 1: Deneklere 3, 6 ve 10. haftalarda EMG yapıldı.

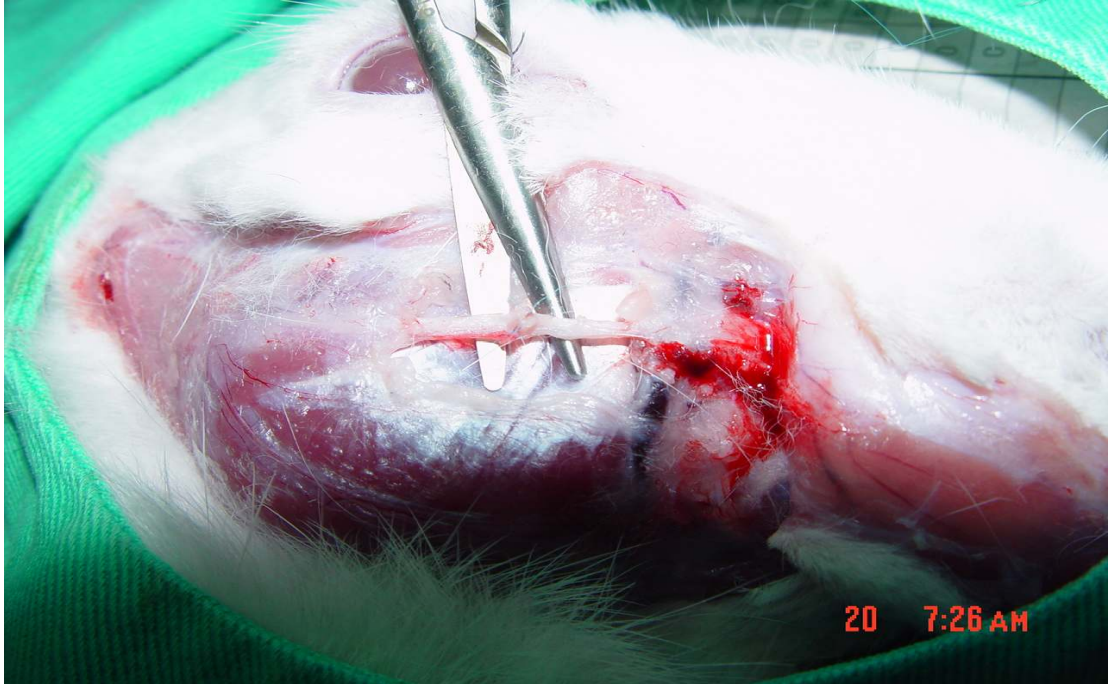
Prosedür steril şartlarda operasyon mikroskobu (Olympus, BX51, Japonya) yardımı ile yapıldı. Göz altından mandibulaya paralel yaklaşık iki cm uzunluğunda horizontal bir insizyon yapıldı. Cilt, ciltaltı diseke edilerek yüzeysel fasiyaya ulaşıldı ve mikroskopik diseksiyon yapılarak fasiyal sinirin bukkal dalı fasiyal sinir stimülatörü ile tanındı ve bukkal dal mikromakas ile kesildi (Şekil 2). Fasiyal sinirin bukkal dalından yaklaşık olarak bir cm'lik bir parça çıkartıldı. Distal ve proksimal uçlar arasında 9-0 monofilaman prolen sütün ile epinöral dokuda üçgenin köşelerini oluşturulacak şekilde 3 adet sütün ile sütünasyon işlemi yapıldı (Şekil 3).

Anastomoz işlemini takiben cilt 4-0 ipek ile sütünre edilerek kapatıldı. Deneklere cerrahi işlemlerden önce profilaktik 20-40 mg/kg Cefazolin sodyum

(İespor, İ.E. Ulagay, Türkiye) yapıldı. Cerrahi işlem sonrasında tüm gruplardaki deneklere ilaç uygulaması yapıldı ve 10 hafta süresince takip edildi.



Şekil 2: Denek FS'nin bukkal dalı.



Şekil 3: Sinir anastomozu yapıldıktan sonraki bukkal dalın görünümü.

2.4. Spesmenlerin Elde Edilmesi ve Hazırlanması

Deneklere postoperatif 10. haftada, intramusküler 10 mg/kg xylazine hidroklorid, 50 mg/kg ketamin hidroklorid yapıldı ve önceki insizyon yerinden cilt tekrar insize edilerek anastomoz bölgesine ulaşıldı. Anastomoz bölgesi sütür yardımları ile tanındı. Çevre dokulardan sinir diseke edilip serbestleştirildikten sonra anastomoz bölgesinin 5 mm proksimal ve 5 mm distalinden anastomoz sahasını içerecek şekilde fasiyal sinirin bukkal dalı çıkartıldı. Çıkartılan spesmenler %10' luk glutaraldehit içine konarak fikse edildi ve denekler dekapite edildi. Fikse edilen spesmenler daha sonra %1 osmiyum tetraoksit içinde tutuldu, aşamalı olarak etanol içerisinde dehidrate edildi ve Epon içerisine konuldu. Ultratome III cam bıçaklarla (Shandan Finesse, İngiltere) 1.5 mikron kalınlığında sinir boyuna hem paralel hem dik kesitler elde edildi. Toluidin mavisi ve hematoksilin eosin ile boyandı. Işık mikroskopuyla x 40, 100, 200, 1000 büyütmede (Olympus, BX51, Japonya) değerlendirildi.

2.5. Spesmenlerin Değerlendirilmesi:

Yarı ince doku kesitlerinde perinöral fibrozis, kollajen lif artışı, miyelin dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon, Schwann hücre proliferasyonu ve miyelin debris şekilli yapıları, Olympus ışık mikroskopuna takılan Eyepieces graticule (1x1 mm ebadında 100 eşit kareli oküler mikrometre) ile sayıldı. Her gruba ait sekiz kesitten altı adet alan (x 40,100, 200 ve 1000 objektif büyütme) sayıldı ve her grup için altı adet alanın ortalaması alındı. Elde edilen bulgular ; Yok: - (0) , hafif: + (1), orta: ++ (2), şiddetli: +++ (3) olarak derecelendirildi.

2.6. EMG uygulaması:

Deneklere üç, altı ve onuncu haftalarda EMG uygulandı. Bu işlem için FS'nin ana trunkusuna uyarı verildi. Denek bukkal kasına yerleştirilen iğne elektrotlar vasıtasıyla bukkal kasta oluşan aksiyon potansiyelleri ve latent periyotlarının ölçümü gerçekleştirildi.

2.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 bilgisayar programı ile (SPSS Inc, ABD) yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis-H testi yapıldı. P<0.05 farklılık anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

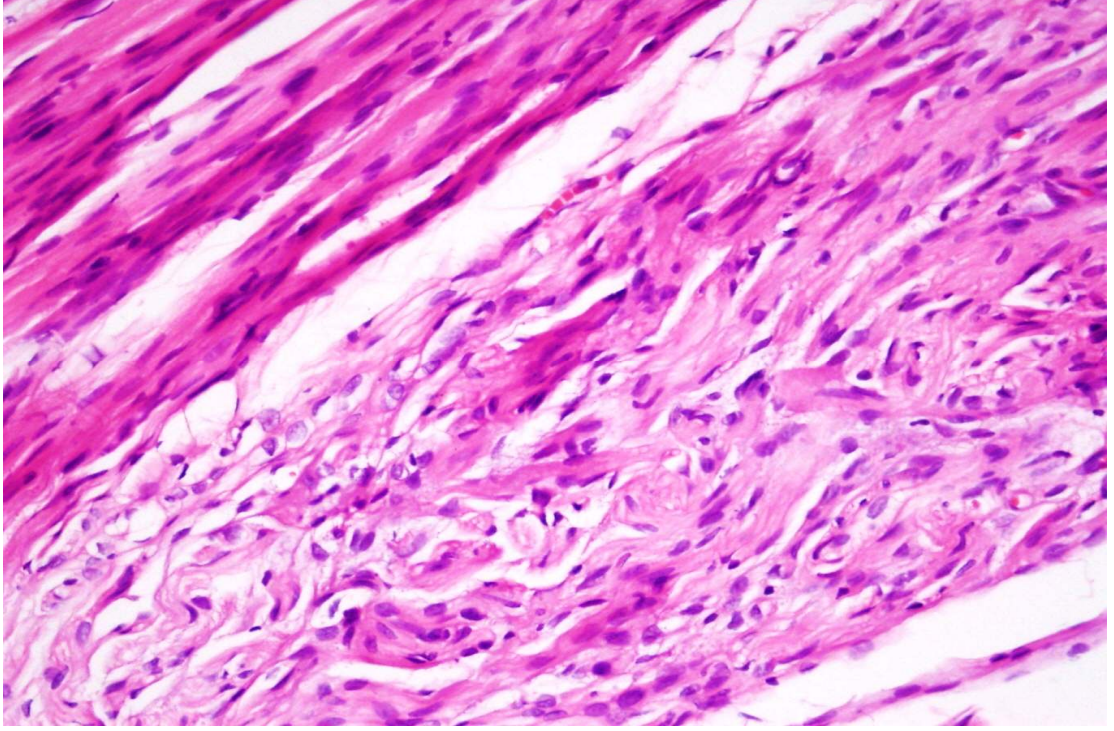
Travmatik fasiyal paralizi oluşturulan tüm grupların histopatolojik olarak yapılan mikroskopik incelemelerinde, değişiklikler her grup için ayrı ayrı değerlendirildi. Histopatolojik olarak kontrol grubuna göre en iyi iyileşmenin aminoguanidin ile tedavi edilen grupta olduğu görüldü. Bunu melatonin uygulanan grup izlerken metilprednizolon uygulanan grupta ise, kollajen lif artışı parametresi dışında, kontrol grubuna göre daha iyi bir iyileşme saptanmadı.

Aminoguanidin verilen grubun yapılan histopatolojik incelemesinde remiyelizasyon süreci başlamıştı. Normal miyelin yapıları da mevcuttu. Bu grupta özellikle miyelin debrislerin çok nadir görülmesi ve miyelin dejenerasyonunun çok düşük olması göze çarpan bulgu idi. Miyelin dejenerasyonunu önlemede ve miyelin debrislerin birikimini azaltmada gruplar arasında en iyi sonuçlar aminoguanidin grubunda görüldü. Kollajen lif artışını önlemede ve aksonların yapısındaki dejenerasyonu önlemede de etkili idi (Şekil 4 ve 5).

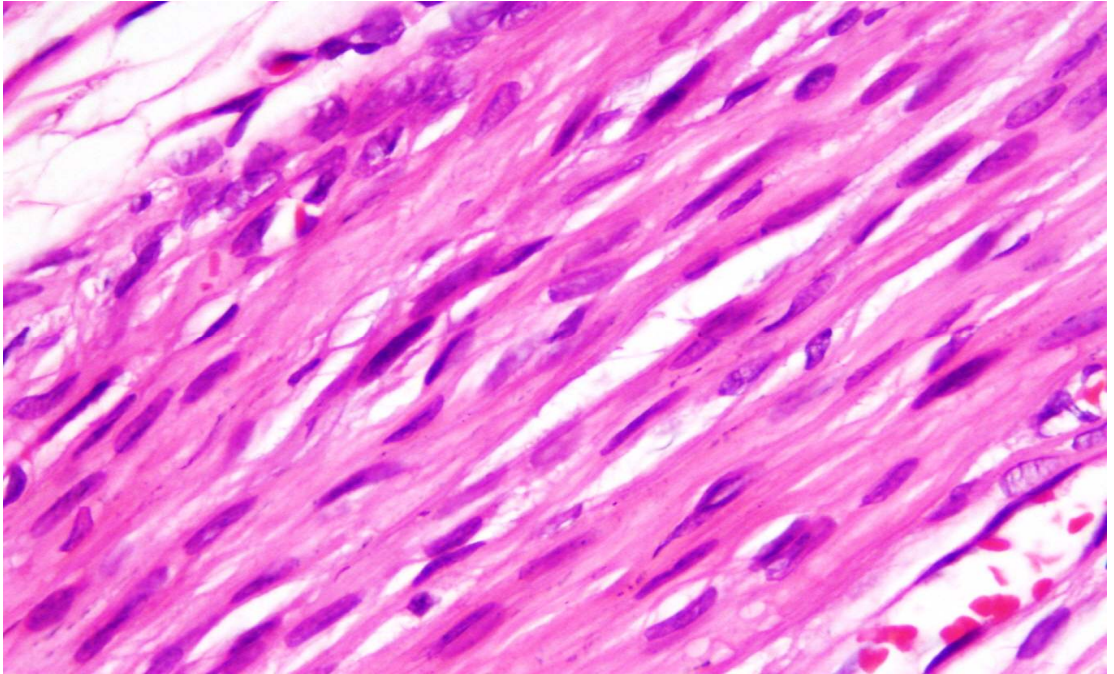
Melatonin verilen grubun ışık mikroskopik incelemesinde; aksonal dejenerasyonun daha sınırlı olduğu, nöral iyileşmeyi geciktiren kollajen lif artışının daha az olduğu (gruplar içerisinde kollajen lif artışının önlenmesi açısından en iyi sonuçlar bu grupta idi) ve miyelin debris birikimi ile miyelin dejenerasyonunun daha az olduğu görüldü (Şekil 6 ve 7).

Steroid uygulanan grupta, miyelin dejenerasyonu ve aksonal dejenerasyon yüksek, miyelin debris birikimi oldukça fazla olarak gözlemlendi. Ancak kollajen liflerindeki artışı önlemede başarılı sonuçlar alınırken, Schwann hücre proliferasyonu bu grupta, diğer grupların aksine kontrol grubundan daha kötü görünümde idi (Şekil 8 ve 9).

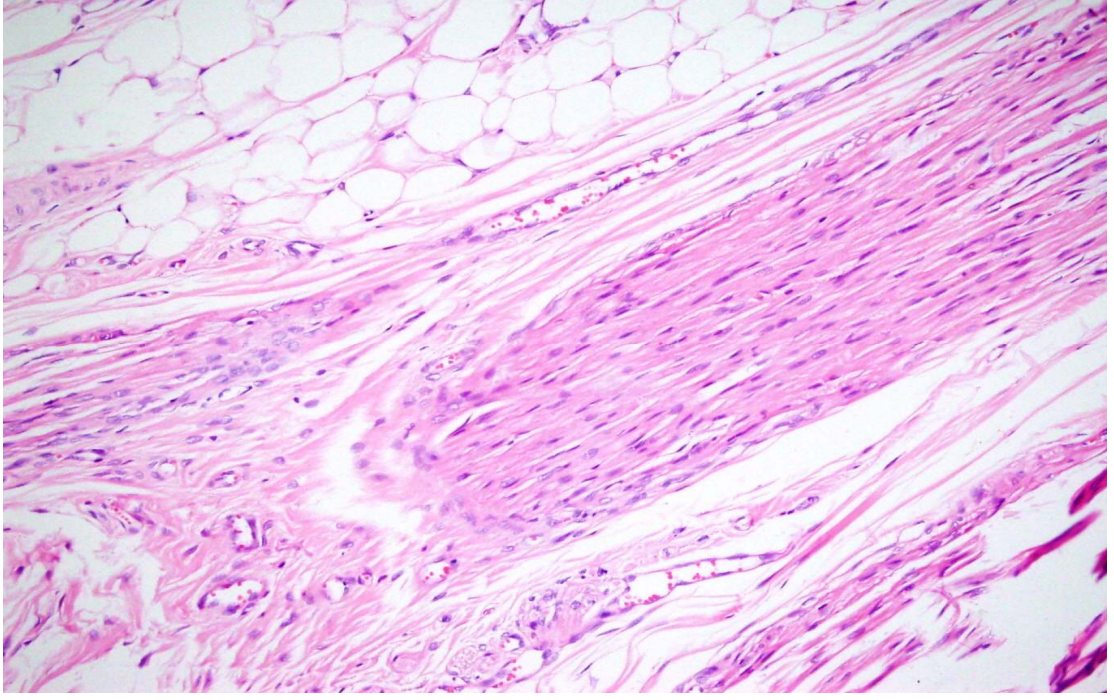
Kontrol grubunda, kollajen liflerinde belirgin artış, aksonal dejenerasyon, miyelin debrislerde birikim ve dejenerasyon gösteren miyelin yapılarında oldukça yüksek sonuçlar alındı. Schwann hücre proliferasyonuna kısıtlı miktarda rastlanırken, perinöral mesafelerde fibrozis alanları dikkati çekti (Şekil 10 ve 11).



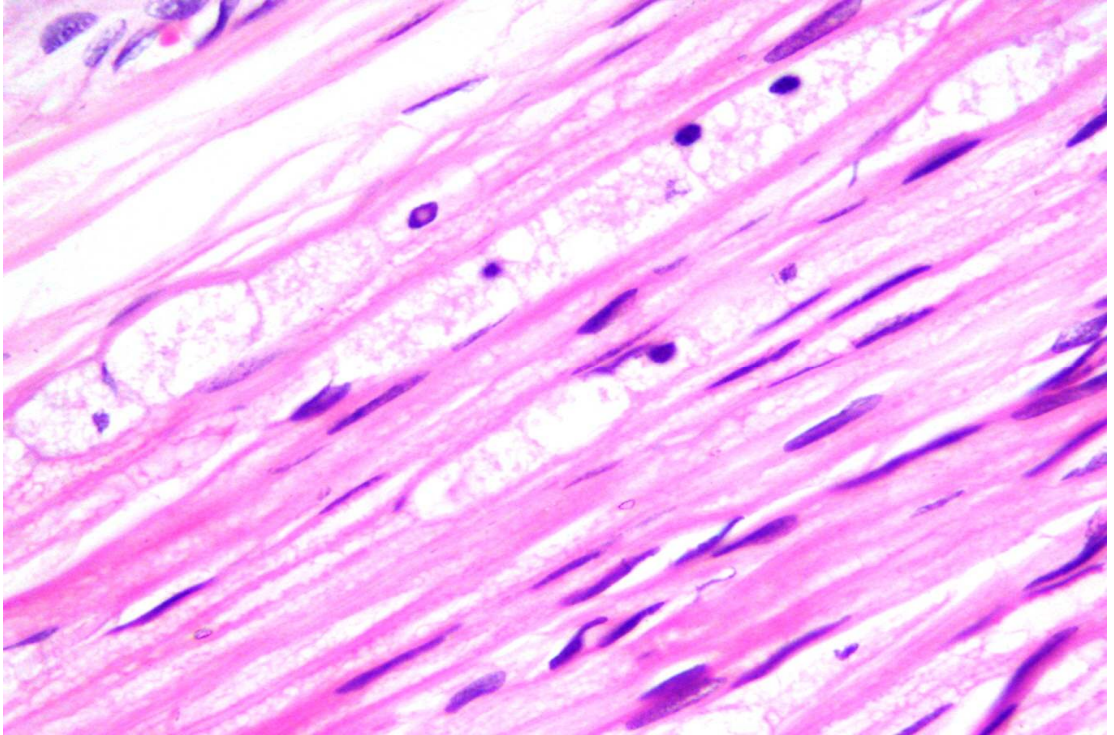
Şekil 4: Aminoguanidin grubu (x200 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)



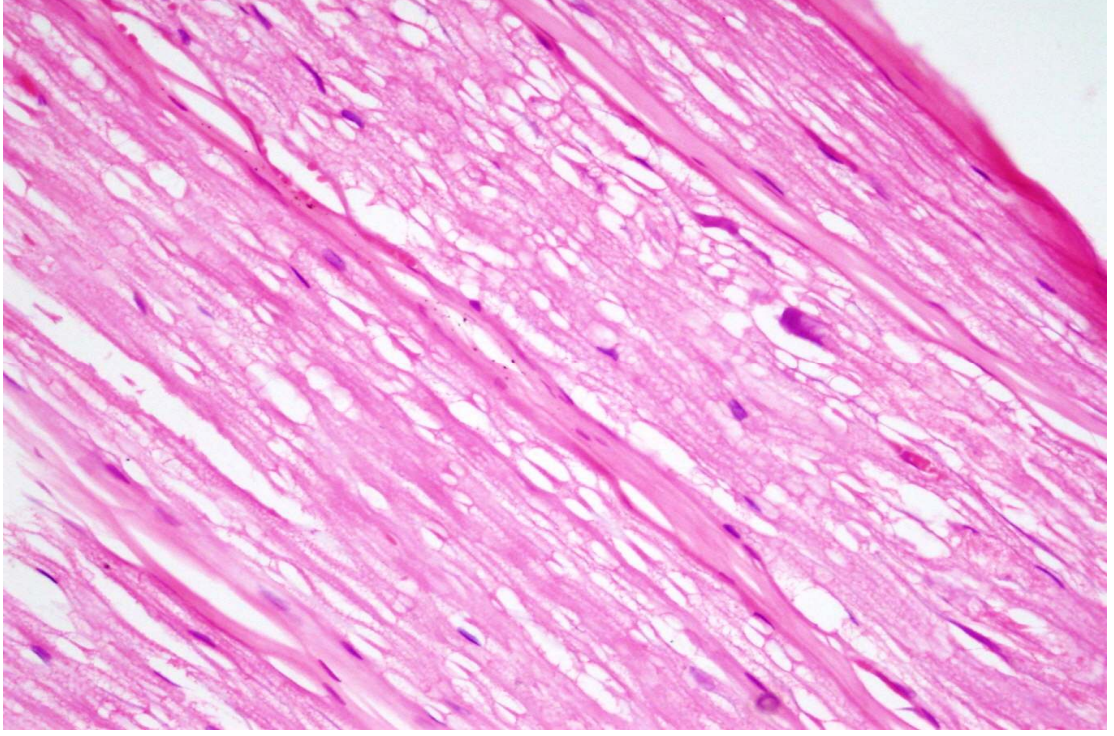
Şekil 5: Aminoguanidin grubu (x1000 büyütme ışık mikroskopisi kesitleri)



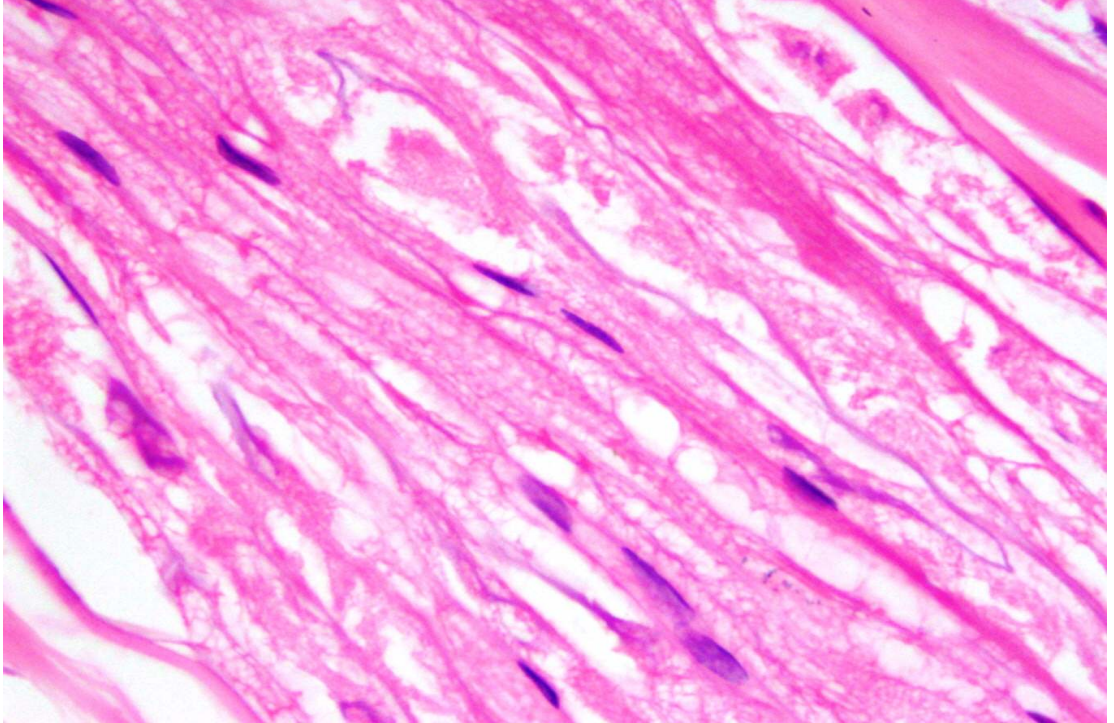
Şekil 6: Melatonin grubu (x100 büyütmede ışık mikroskobisi kesitleri)



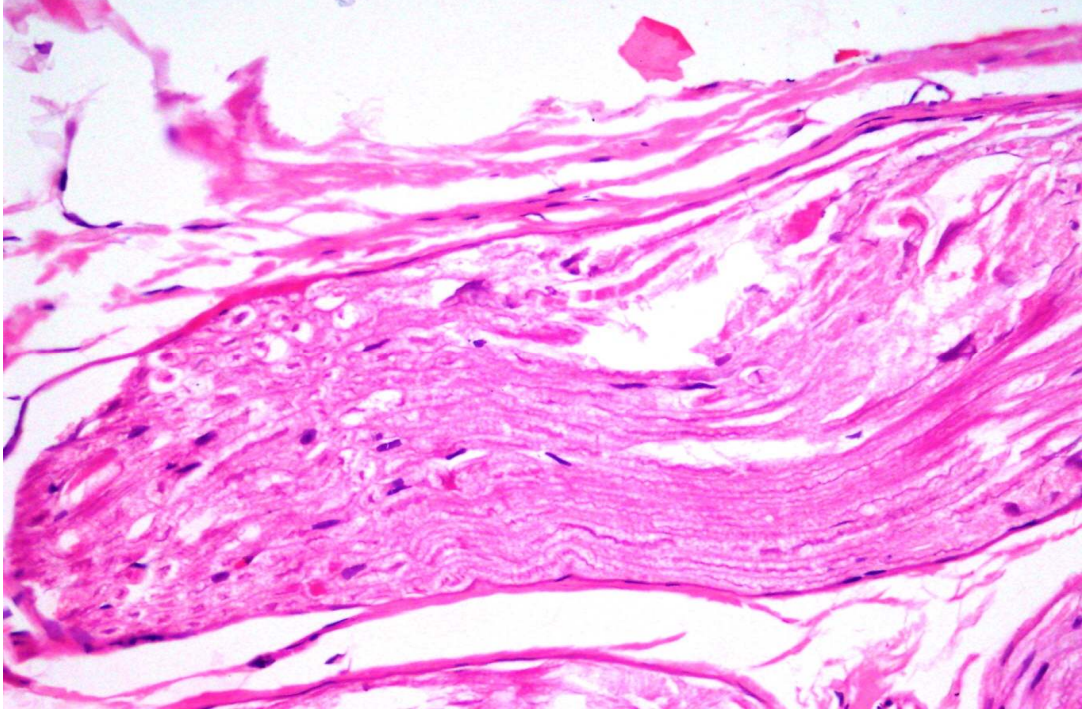
Şekil 7: Melatonin grubu (x1000 büyütme ışık mikroskobisi kesitleri)



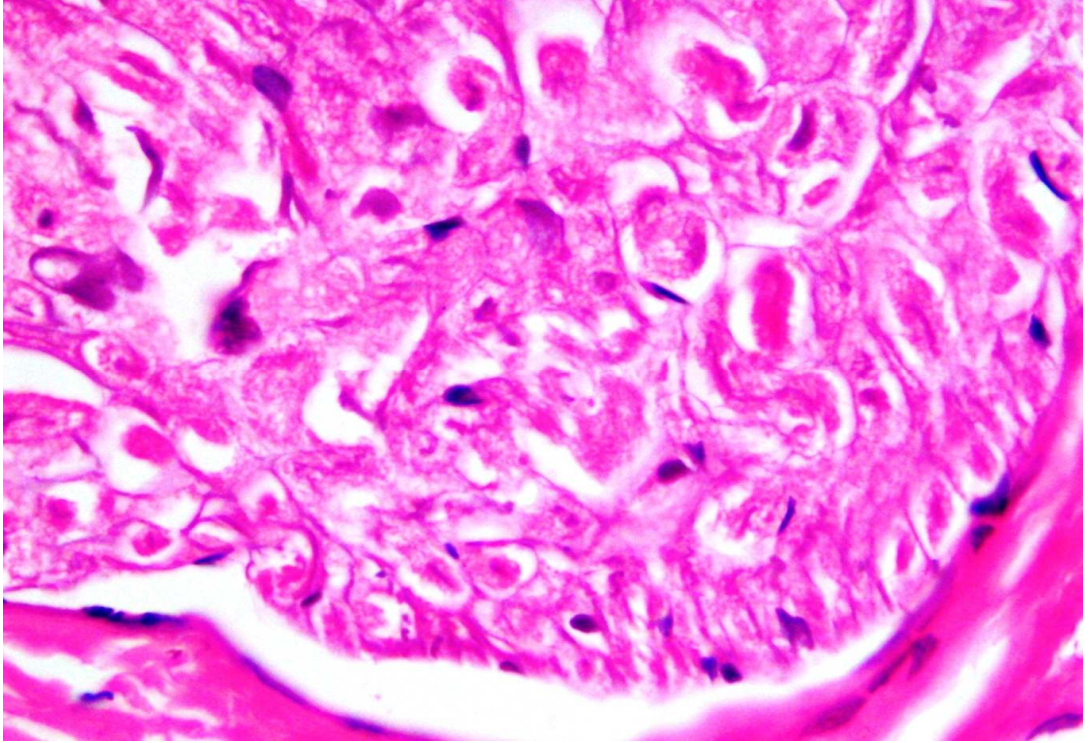
Şekil 8: Steroid grubu (x200 büyütme ışık mikroskobisi kesitleri)



Şekil 9: Steroid grubu (x1000 büyütme ışık mikroskobisi kesitleri)



Şekil 10: Kontrol grubu (x200 büyütme ışık mikroskobisi kesitleri)



Şekil 11: Kontrol grubu (x1000 büyütme ışık mikroskobisi kesitleri)

Sinir hasarı sonrasında histopatolojik olarak gözlenen; perinöral fibrozis, kollajen lif artışı, miyelin dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon, Schwann hücre proliferasyonu ve miyelin debris birikimi tüm gruplar için tablo 2 ve 3'de özetlenmiştir. Sinirin ışık mikroskopisi ile incelemesinde dejenerasyon bulguları en fazla kontrol grubu ile steroid uygulanan grupta gözlemlendi. Steroid grubunda kollajen lif artışı kontrol grubuna göre az miktarda iken, Schwann hücre proliferasyonu steroid grubunda kontrol grubundan daha düşük idi. Aminoguanidin grubunda dejenerasyon bulguları çok daha az iken, melatonin grubunda da kontrol grubuna göre az idi.

Preparatların histopatolojik olarak Kruskal-Wallis-H testi kullanımıyla yapılan değerlendirilmesinde, perinöral fibrozis açısından, kontrol grubu ile deney grupları arasında istatistiksel anlamda farklılığa rastlanmadı ($p=0.056$).

Kollajen lif artışı açısından, kontrol grubu ile aminoguanidin grubu arasında anlamlı fark görülmez iken ($p=0.95$), melatonin grubunda kontrol grubuna göre kollajen lif artışı anlamlı oranda daha az idi ($p=0.009$). Yine steroid grubunda kollajen lif artışı kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha az idi ($p=0.04$). Melatonin grubuyla steroid grubu karşılaştırıldığında ise melatonin grubunda kollajen lif artışı anlamlı oranda daha az idi ($p=0.04$).

Miyelin dejenerasyonu açısından, aminoguanidin grubunda kontrol grubuna göre miyelin dejenerasyonu anlamlı oranda daha az idi ($p=0.003$). Yine melatonin grubunda miyelin dejenerasyonu kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha az idi ($p=0.013$). Kontrol grubuyla steroid grubu arasında miyelin dejenerasyonu açısından anlamlı farklılığa rastlanmadı ($p=0.854$).

Tablo 2 : Sinir dejenerasyonunun mikroskopik bulguları (0= yok, 1= hafif, 2=orta, 3=yüksek).

Gruplar (n=8)	<i>Perinöral Fibrozis</i>	<i>Kollajen Lif Artışı</i>	<i>Miyelin Dejenerasyonu</i>
Kontrol 1	1	1	1
Kontrol 2	3	3	2
Kontrol 3	3	3	3
Kontrol 4	3	3	2
Kontrol 5	3	3	3
Kontrol 6	3	3	3
Kontrol 7	3	2	3
Kontrol 8	2	2	3
AG 1	3	3	0
AG 2	1	0	1
AG 3	2	2	2
AG 4	1	0	2
AG 5	2	2	0
AG 6	2	2	0
AG 7	3	2	0
AG 8	2	2	0
Melatonin 1	1	1	0
Melatonin 2	2	2	3
Melatonin 3	2	2	0
Melatonin 4	2	2	2
Melatonin 5	1	1	1
Melatonin 6	2	1	1
Melatonin 7	2	1	1
Melatonin 8	2	1	1
Steroid 1	3	2	3
Steroid 2	2	2	2
Steroid 3	2	2	3
Steroid 4	2	2	3
Steroid 5	2	2	2
Steroid 6	2	2	3
Steroid 7	1	1	3
Steroid 8	2	2	2

Aminoguanidin ve melatonin gruplarında miyelin dejenerasyonu açısından kontrol grubuna göre azalma gözlenirken, kendi aralarındaki karşılaştırmada anlamlı farklılığa rastlanmadı ($p=0.264$).

Aksonal dejenerasyon açısından, aminoguanidin grubunda, kontrol grubuna göre aksonal dejenerasyona anlamlı oranda daha az rastlandı ($p=0.002$). Yine melatonin grubunda kontrol grubuna göre daha az aksonal dejenerasyon saptandı ($p=0.001$). Kontrol grubu ile steroid grubu arasında ise aksonal dejenerasyon açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.117$).

Schwan hücre proliferasyonu açısından, kontrol grubu ile aminoguanidin ve melatonin grubu arasında anlamlı farklılığa rastlanmaz iken (sırasıyla $p=0.335$ ve $p=0.865$), steroid grubunda kontrol grubuna göre Schwan hücre proliferasyonunda anlamlı derecede azalma gözlemlendi ($p=0.004$).

Miyelin debrisler açısından, kontrol grubuna göre aminoguanidin ve melatonin grubunda anlamlı derecede azalma gözlenirken (sırasıyla $p=0.007$ ve $p=0.039$), steroid grubuyla kontrol grubu arasında miyelin debris birikimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.682$).

Elektromiyografi verileri açısından, üçüncü hafta, altıncı hafta ve 10. hafta verileri karşılaştırıldığında, latent periyod açısından kontrol grubunda üçüncü hafta ile altıncı hafta arasında anlamlı farklılığa rastlanmaz iken ($p=0.161$), üçüncü haftadan 10. haftaya doğru latent periyodun azaldığı görüldü ($p=0.036$), ancak amplitüd değerlerinde üç, altı ve 10. haftalarda anlamlı farklılığa rastlanmadı (3-6 hafta arasında $p=0.091$, 3-10 hafta arasında $p=0.176$), (Tablo 4-9).

Tablo 3: Aksonal dejenerasyon, Schwann hücre proliferasyonu ve miyelin debris birikiminin değerlendirilmesi. (0= yok, 1= hafif, 2=orta, 3=yüksek).

Gruplar (n=8)	<i>Aksonal Dejenerasyon</i>	<i>Schwann hücre Proliferasyonu</i>	<i>Miyelin Debrisler</i>
Kontrol 1	2	0	2
Kontrol 2	3	2	2
Kontrol 3	3	1	2
Kontrol 4	3	1	2
Kontrol 5	3	2	2
Kontrol 6	3	1	1
Kontrol 7	3	3	3
Kontrol 8	3	1	2
AG 1	0	3	1
AG 2	1	1	0
AG 3	2	1	2
AG 4	2	1	2
AG 5	0	2	0
AG 6	0	3	0
AG 7	0	1	0
AG 8	0	3	0
Melatonin 1	0	2	0
Melatonin 2	2	0	3
Melatonin 3	0	3	0
Melatonin 4	1	1	2
Melatonin 5	0	3	1
Melatonin 6	1	1	1
Melatonin 7	0	1	1
Melatonin 8	1	1	1
Steroid 1	3	0	3
Steroid 2	2	1	1
Steroid 3	3	0	3
Steroid 4	3	0	2
Steroid 5	2	0	1
Steroid 6	2	0	2
Steroid 7	3	0	3
Steroid 8	2	0	2

Tablo 4. Grupların 3. haftadaki amplitüd değerleri (μV)

Denekler	<i>kontrol</i>	<i>aminoguanidin</i>	<i>melatonin</i>	<i>steroid</i>
Denek 1	2,31	2,35	2,00	3,15
Denek 2	2,35	1,90	2,10	2,40
Denek 3	2,70	2,75	2,25	2,20
Denek 4	1,99	1,85	2,60	2,90
Denek 5	2,30	2,20	2,00	2,15
Denek 6	2,72	2,48	2,30	2,00
Denek 7	3,05	2,00	1,90	1,50
Denek 8	2,48	1,50	1,40	1,95

Aminoguanidin grubunda, üçüncü hafta ile altıncı hafta arasındaki latent periyod karşılaştırıldığında, altıncı haftada daha kısalmış iken ($p=0.012$), amplitüdlere altıncı haftada daha artmıştı ($p=0.012$). Yine üçüncü haftadan 10. haftaya doğru latent periyodlarda kısıalma ve amplitüdlere anlamlı derecede artma gözlemlendi (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.012$).

Tablo 5. Grupların 3. haftadaki latent periyot değerleri (msn)

Denekler	<i>kontrol</i>	<i>aminoguanidin</i>	<i>melatonin</i>	<i>steroid</i>
Denek 1	3,25	3,95	3,95	3,4
Denek 2	3,55	3,56	3,65	3,6
Denek 3	3,82	3,62	3,88	3,5
Denek 4	2,95	3,96	3,7	3,2
Denek 5	3,12	3,88	3,9	2,0
Denek 6	2,19	3,9	3,96	2,15
Denek 7	3,0	3,65	3,55	2,3
Denek 8	3,0	3,0	3,4	2,45

Melatonin grubunda, üçüncü haftadaki latent periyot süreleri altıncı haftadan anlamlı oranda daha uzun iken ($p=0.012$), amplitüd değerlerinde anlamlı

değişiklik saptanmadı (p=0.123). üçüncü haftadan 10. haftaya doğru latent süreler kısalırken (p=0.012), amplitüdlere anlamlı farklılığa rastlanmadı (p=0.128).

Tablo 6. Grupların 6. haftadaki amplitüd değerleri (μV)

Denekler	<i>kontrol</i>	<i>aminoguanidin</i>	<i>melatonin</i>	<i>steroid</i>
Denek 1	2,35	6,2	2,6	3,35
Denek 2	2,44	5,4	3,15	2,46
Denek 3	2,8	4,15	3,1	2,58
Denek 4	2,7	4,05	2,68	2,86
Denek 5	3,05	3,94	2,58	3,24
Denek 6	3,24	4,42	1,8	2,94
Denek 7	2,62	3,07	1,56	2,15
Denek 8	2,48	2,8	1,45	1,48

Tablo 7. Grupların 6. haftadaki latent periyod süreleri (msn)

Denekler	<i>kontrol</i>	<i>aminoguanidin</i>	<i>melatonin</i>	<i>steroid</i>
Denek 1	3,07	2,05	3,35	1,84
Denek 2	3,18	1,95	1,80	2,07
Denek 3	3,05	2,48	1,94	3,40
Denek 4	3,12	2,15	2,20	2,14
Denek 5	3,25	1,68	2,07	1,86
Denek 6	2,82	3,54	3,65	1,72
Denek 7	2,18	3,62	3,10	3,08
Denek 8	2,07	1,84	2,84	3,64

Tablo 8. Grupların 10. haftadaki amplitüd değerleri (μV)

Denekler	<i>kontrol</i>	<i>aminoguanidin</i>	<i>melatonin</i>	<i>steroid</i>
Denek 1	2,4	6,2	2,8	3,3
Denek 2	2,2	5,45	3,2	2,5
Denek 3	2,6	4,1	3,2	2,5
Denek 4	3,0	4,0	2,7	2,8
Denek 5	2,3	4,05	2,5	3,3
Denek 6	3,4	3,5	1,9	3,0
Denek 7	3,4	3,0	1,6	2,3
Denek 8	2,6	4,5	1,4	1,8

Steroid grubunda üç ile altı ve üç ile 10. hafta arasında latent periyod süreleri açısından anlamlı farklılığa rastlanmadı (sırasıyla $p=0.263$ ve $p=0.735$). Amplitüdlere arasında da üç ile altı ve üç ile 10. haftalar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0.093$ ve $p=0.068$).

Tablo 9. Grupların 10. haftadaki latent periyod süreleri (msn)

Denekler	Kontrol	Aminoguanidin	Melatonin	Steroid
Denek 1	2,86	2,0	3,3	2,9
Denek 2	3,1	1,85	1,8	1,98
Denek 3	3,05	2,4	1,9	2,9
Denek 4	3,0	2,1	2,0	2,06
Denek 5	2,65	1,6	2,1	2,0
Denek 6	2,2	3,5	3,6	3,0
Denek 7	2,16	3,5	3,2	3,0
Denek 8	2,9	1,8	2,8	3,2

4.TARTIŞMA

Fasiyal sinir motor, sensoriyel, tat ve parasempatik sekreteruar lifler içeren bir sinirdir. Yaklaşık 10.000 fibril içerdiği, bunlardan 7000 tanesinin miyelinize ve motor fonksiyon yaptığı, 3000 kadarının ise miyelinize olmayan fibrillerden oluştuğu ve bunların da sensoriyel ve sekreteruar görev yaptıkları kabul edilmektedir. Motor lifler başlıca, yüzün mimik kaslarını, boyunda platisma, digastrik adale arka karnı, postaurikular adale, stilohiyoid adale ve stapedial adaleyi innerve etmektedir (1).

Travma, cerrahi, tümörler, kompresyon, enflamatuvar durumlar yada enfeksiyonlar sonucunda hasar gören periferik sinir yapılarının onarımında anatomik, histolojik, patolojik olayların anlaşılması ve rekonstrüktif cerrahi yöntemlerin gelişmesi ile periferik sinir lezyonlarının ve bunlara bağlı defektiflerin onarımında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

Bu güne kadar primer sinir onarımları üzerinde yapılmış olan sayısız klinik ve deneysel çalışmada iyileşmeyi arttırmak ve fonksiyonel sonucu iyileştirmek için çok sayıda yöntem denenmiştir (88). Primer sinir onarımı için ideal şartlar sağlansa da hiçbir zaman yaralanma öncesindeki fonksiyonların %100'ü elde edilememektedir (1).

Travmatik periferik fasiyal sinir paralizlerinde, primer uç uca anastomozun, halen en ideal uygulama olduğunu savunan çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Frijters ve ark. (89) 17 yıllık vaka serilerinde bu uygulamanın olumlu neticelerini yayınlamışlardır.

Ani başlayan travmatik komplet fasiyal paralizlerde hastanın genel durumu uygun ise derhal onarıma geçilmelidir. Travmayı takiben ilk üç gün boyunca, distal FS, elektrik uyarımıyla tanınabilir. Çeşitli nedenlerden dolayı onarım üç gün içinde yapılmadıysa, o zaman teorik olarak en ideal süre üçüncü haftadır (3). Mümkün ise primer uç-uca anastomoz yapılmalıdır. Anastomoz yerinin gergin olmamasına dikkat edilmelidir. Anastomoz yerinin gergin olması veya basınç altında olması fibröz doku artışına neden olarak fonksiyonun geri dönüşünü bozabilir. Onarımda sinir grefti kullanılacaksa anastomoz noktalarının gergin olmaması için; greftin, defektten biraz daha uzun olması gerekir. İyi bir anastomoz için sinirin perinöral olarak onarımı, atravmatik nonreaktif sütür materyali kullanmayı ve mümkün olan en az sayıda sütür

konulması önerilmektedir. Küçük dalların anastomozunda ise tek bir suture ile onarım tavsiye edilmektedir (4). Çalışmamızda anastomoz bölgesinde gerginlik oluşmaması için bir cm kadar küçük bir segment çıkarıldı ve anastomoz bölgesi üç adet suture ile tamir edildi.

May (3) eksternal travmaya bağlı olarak 100 FS yaralanması rapor etmiştir. Bunların çoğunluğunun (%82), trafik kazalarına bağlı temporal kemik kırıkları sonucu olduğu ve cerrahiye gerek kalmadan FS fonksiyonunun tam veya tama yakın düzeldiğini bildirmiştir. Bu nedenle, ani başlayan tam paralizi veya sinirde kesi olduğunu gösteren kanıtlar olmadıkça cerrahi düşünülmemelidir. Ani başlayan komplet paralizi vakalarında, BT'de otik kapsüle uzanan kırıklar veya temporal kemik fragmanlarının belirgin deplasmanı gibi bulgular sinirde kesi olduğu yönünde değerlendirilebilir.

Schwan hücreleri periferik sinir sisteminde büyüme yüzeyi oluşturmak ve büyüme faktörü salgılayarak rejenerasyona destek olurlar. Sinir kesisinden sonraki birkaç gün içinde miyelin kırılmaya başlar ve distal kısımda akson dejenerasyonu meydana gelir. Schwan hücreleri sinir hasarından sonra rejenerasyonu artırır ve kesilmiş sinirde Schwan hücreleri filizlenerek sinirin yeniden büyümesine kılavuzluk yaparlar. Hasara uğrayan sinirde bir yandan yıkım sürerken bir yandan da rejenerasyon faaliyeti başlar. Rejenerasyon hem Schwan hücrelerinde hem de kesik aksonun proksimal ucunda başlar. Akson kesi sahasına doğru Schwan hücrelerini izleyerek yeniden oluşmaya başlar. Sekiz haftalık süre fasiyal sinirin rejenerasyonu için yeterli süre olarak düşünülebilir. Periferik bir sinirin kesilmesi lezyonun distalindeki Schwan hücrelerini denerve eder. Bu akut denervasyondan sonra mitoz meydana gelir ve çeşitli büyüme faktörleri salgılanır (90). Sinirde rejenerasyon tamamlanmazsa hücrelerde atrofi ve daha sonra ölüm meydana gelir (91).

Travmaya bağlı olarak miyelin kılıf etkilenmekte ve miyelin debrisler oluşmaktadır. Miyelin debrisler mikroglialar tarafından ortadan kaldırılmakta ve bu işlem birkaç hafta sürmektedir (92). Miyelin debris miktarı ile nöral rejenerasyon arasında ters bir ilişki vardır. Miyelin debrisler ne kadar çok artar ise sinir iyileşmesi de o kadar az olmaktadır (93). Kuhlman ve arkadaşları (94) miyelin debrislerinin miyelinizasyonu önlediğini ve bu debrislerin immunoglobülinler ile temizlenmesinin remiyelinizasyonu hızlandıracağını belirtmişlerdir. Bizim

çalışmamızda miyelin debrisler açısından, kontrol grubuna göre aminoguanidin ve melatonin grubunda anlamlı derecede azalma gözlenir iken, steroid grubuyla kontrol grubu arasında miyelin debris birikimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Aminoguanidin kullanımı ile ilgili son dönemlerde, özellikle iskemik beyin hasarı oluşturulan deneysel çalışmalarda ilgi çekici sonuçlar ortaya çıkmıştır. AG yüz yılı aşkın süredir bilinen bir ajan olmasına rağmen, antioksidan etkinliği ve uyarılabilen nitrik oksit sentezini bloke edici etkilerinin, nöroprotektif amaçla kullanılabilmesi ancak yakın zamanda düşünülmüştür. Tutak ve ark. (65), yaptıkları deneysel çalışmada, ratlarda hipoksik iskemik beyin hasarına karşı aminoguanidin ve indometazin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda, ratların dorsal hipokampal bölgelerinden elde edilen spesmenlerin incelenmesinde kontrol grubuna göre aminoguanidin verilen grupta infarkt alanının anlamlı olarak daha sınırlı olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda aminoguanidin grubunda kontrol grubuna göre miyelin dejenerasyonu anlamlı oranda daha az idi. Yine aminoguanidin grubunda, kontrol grubuna göre aksonal dejenerasyona anlamlı oranda daha az rastlandı. Miyelin debrisler açısından da, kontrol grubuna göre aminoguanidin grubunda anlamlı derecede azalma gözlemlendi. EMG’de aminoguanidin grubunda, üçüncü hafta ile altıncı hafta arasındaki latent periyod altıncı haftada daha kısalmışken, amplitüdü altıncı haftada daha artmıştı. Yine üçüncü haftadan onuncu haftaya doğru latent periyodlarda kısalma ve amplitüdüde anlamlı derecede artma gözlemlendi. Bu durum nöral iyileşmenin başladığını düşündüren anlamlı sonuçlara işaret etmekte idi.

Yapılan bir başka çalışmada, ratlarda demir toksisitesinin beyinde yaptığı nöronal hasar ile aminoguanidin etkinliği karşılaştırılmış ve aminoguanidin uygulanan ratların hipokampus spesmenlerinde %20 ile %43 oranında nöronal kayıp miktarında azalma olduğu tesbit edilmiştir. Bu durum aminoguanidin indüklenebilir nitrik oksit sentaz inhibisyonuna bağlanmıştır (95).

Neufeld ve ark. (96), yaptıkları çalışmada, ratlarda iskemi sonrasında oluşan retinal gangliyon hücre kaybını araştırmışlardır. Çalışma sonucunda kontrol grubunda 14 gün sonrasında retinal gangliyon hücrelerinde %50 kayıp saptanırken, aminoguanidin verilen grupta retinal gangliyon hücre kaybı %28 kadar olmuştur. Bu

durum aminoguanidinin iskemi sonrasında retinal gangliyon hücreleri üzerine ciddi şekilde koruyucu etkisi olduğunu ortaya koymuştur.

Melatonin antioksidan etkinliği, uyku düzensizliği tedavisinde, immünmodulator etkinliği olan sitokinleri salgılaması, apoptozisin etkili bir inhibitörü olması, onkostatik özellikleri, kanser tedavisi sırasında istenmeyen birçok etkinin giderilmesi, aterosklerotik süreci düzeltme kapasitesi, kan basıncını düşürücü etkinliği, antianjinal ve antiiskemik özellikleri, iskemi/reperfüzyon hasarı sonrasında oluşan oksidatif stres son ürünlerini azaltıp infarkt sahasını daraltması, nöronal koruyucu etkisi, antikonvülzan ve migren-küme tipi baş ağrılarını azaltıcı etkisi gibi klinikte kullanım alanı oldukça fazla olan bir ajandır (67). Melatonin immün sistemi stimüle eder ve akut stres, viral hastalıklar ve ilaç tedavisine bağlı immün sistem zayıflamalarında etkilidir. Melatoninin spesifik reseptörlerine bağlanmasıyla sitokin üretiminde ve immün fonksiyonlarında artış meydana gelir. Bu özellikle hasar sonrasında ortamın gereksiz hücrelerden ve fibrozise gidici süreçten kurtarılmasında etkili olabilecek bir özelliğidir. İnsanlarda günlük oral melatonin takviyesiyle doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinde artma sağlanmıştır (69, 70).

Melatoninin kronik inflamasyon üzerine etkin bir inhibisyonu sözkonusu olup, histopatolojik olarak kronik inflamasyon nedeniyle tedavisinde halen zorlanılan romatoid artrit, nokturnal astma gibi hastalıklarda melatoninin 24 saatlik etkinliğinden faydalanılabilir (7, 8). Bu durum özellikle sinir hasarlarında ortaya çıkan kronik inflamatuvar sürecin azaltılmasında ve anastomoz bölgesinde bu inflamatuvar süreci azaltırken, buna karşın doğal öldürücü hücrelerin aktifleştirilmesinde de etkili olarak anastomoz bölgesinin iyileşme sürecini hızlandırabilir.

Melatoninin bir başka immünmodulator etkisi sarkoidozlu hastalar üzerinde ortaya konmuştur. Uzun süreli kortikosteroid kullanımına rağmen fayda görülemeyen sarkoidozlu hastalarda 4-12 aylık melatonin tedavisi sonrasında solunumda düzelme, lenf nodlarında küçülme ve kan değerlerinde normale dönüş gözlenmiştir (73). Bu durum yine melatoninin kronik inflamatuvar süreci baskıladığı fikrini desteklemektedir.

Melatoninin beyinde iskemi/reperfüzyon sonrasında oluşan hasara karşı koruyucu etkinliği sözkonusudur. Bu etkinliğini dolaylı antioksidan aktivitesi,

serbest radikal temizleyici etkisi ve muhtemelen mitokondriyal düzeydeki sınırlı serbest radikal oluşumuyla göstermektedir. Melatonin uygulanan beyinde oluşturulan iskemi/reperfüzyon modellerinde; infarkt alanında küçülme, DNA hasarında, nöron ve glial hücre kaybında, nöral ödemde ve lipid peroksidasyonunda azalma saptanmıştır (81).

Melatoninin, hasar bölgesinde oluşan lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkisi sinir iyileşmesi için oldukça dikkat çekici bir husustur. Shokouhi, ve ark. (97), Yeni Zelanda tavşanlarında siyatik sinir hasarının tedavisinde 10 mg/kg melatonin ile 50 mg/kg melatoninin lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkisini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda 50 mg/kg melatonin verilen grupta lipid peroksidasyonu oranı daha anlamlı şekilde düşmüş ve nöral hasarın daha az olduğu saptanmıştır.

Sahna ve ark. (77, 78), kardiyak iskemi/reperfüzyon hasarında melatoninin kardiyak hasarı azalttığını ve infarkt alanında iyileşmeyi artırdığını ortaya koymuşlardır. Periferik sinirlerde kesi sonrası oluşan sinir hasarında iskemi/reperfüzyon modeli düşünülürse, hasarlı anastomoz bölgesinde oluşacak doku kanlanma bozukluğunun azaltılmasında ve sinirde oluşacak oksidatif stresin azaltılmasında melatoninin etkili olabileceği akla gelmektedir. Bizim çalışmamızda melatonin grubu hariç diğer üç grupta iskemik alanlara rastlanırken, melatonin grubunda spesmenlerin hiçbirinde iskemik alanlara rastlanmamıştır.

Ates ve ark. (82) pineal bezin çıkarıldığı ratlarda spinal kord travması oluşturmuş ve travma sonrasında melatonin verilen grupta verilmeyen gruba göre oksidatif stresin güçlü belirteçlerinden olan; malondialdehid, ksantin oksidaz ve nitrik oksid seviyelerinde belirgin azalma saptamışlardır. Bu durum, melatoninin oksidatif stresi azaltarak oluşturacağı nöroprotektif etkinliğinden faydalanılabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da melatonin grubunda kontrol grubuna göre kollajen lif artışı anlamlı oranda daha az idi. Yine melatonin grubunda miyelin dejenerasyonu kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha az idi. Bununla beraber kontrol grubuna göre melatonin grubunda daha az aksonal dejenerasyon saptandı. Miyelin debrisler açısından da, kontrol grubuna göre melatonin grubunda anlamlı derecede azalma gözlemlendi. EMG verileri açısından melatonin grubunda, üçüncü haftadaki latent periyod süreleri altıncı haftadan anlamlı oranda daha uzun iken,

amplitüd değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Üçüncü haftadan 10. haftaya doğru latent süreler kısılırken, amplitüdlere anlamlı farklılığa rastlanmadı. Bu durum sınırlı bir iyileşmenin sözkonusu olduğunu gösteriyordu.

Kortikosteroidlerin direk sinir hasarı ve iyileşmeleri üzerine etkileri tam olarak ortaya konulmamıştır (98). Ancak kortikosteroidler dokuda inflamatuvar yanıtı azaltarak iyileşme cevabının oluşmasını sağlamaktadır. Fakat bu etki henüz tam olarak ortaya konulamamıştır (9). Antiinflamatuvar etki gösteren kortikosteroidlerin yara iyileşmesini kötüleştirdikleri ile ilgili çalışmalar vardır (99). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ilginç sonuçlara da ulaşılmıştır. Roh ve ark. (100), parotidektomi ile hasar görme olasılığı olabilen vakalarda, uyguladıkları prednizolon ile kontrol grubu arasındaki fasiyal sinir paralizilerinin oluşumunu karşılaştırmışlar ve prednizolon uygulanmasının herhangi bir etkinliğinin olmadığını ortaya koymuşlardır.

Pessoa ve ark'nın (101) yara iyileşmesi ile ilgili yaptığı bir çalışmada, steroid verilen hayvanlarda aşırı kollajen depozitleri, azalmış inflamatuvar yanıt ve yara iyileşmesinin geciktiğini tesbit etmişlerdir. Nguyen ve ark. (102) deksametazon sodyum fosfat, betametazon sodyum fosfat ve betametazon sodyum fosfat-asetatın ratlarda iyatrojenik yara iyileşmesinin erken dönemine etkilerini araştırmışlardır. Kortikosteroidlerin cerrahi alanda bulunan lökositlerin sayısını %50 oranında anlamlı olarak azalttığını bulmuşlardır.

Talas ve arkadaşları (103), trakeal anastomoz üzerine steroidin etkisini incelemişler ve histopatolojik olarak epitelyal rejenerasyon, fibroblast proliferasyonu, kollajen içeriği ve anjiyogenezisi değerlendirmişler ve günlük deksametazon verilmesinin trakeal anastomoz bölgesinde iyileşmeyi anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir. Ohlsson ve ark. nın (104) yaptıkları çalışmada metilprednizolonun (MP) retinal hücre yaşamı, hasarın olduğu bölgede makrofaj aktivitesi, akson dejenerasyonu ve rejenerasyonu üzerine herhangi bir etkisi olmadığını tesbit etmişlerdir. Hirschberg ve ark. (105) farelerin optik sinirleri üzerinde hasar oluşturmuşlar ve deksametazon tedavisi uygulamışlardır. Deksametazonun elektrofizyolojik aktiviteyi, hasarlanmış sinirlerin nöral edezyonunu ve büyümesini azalttığını tesbit etmişlerdir.

Sekiya ve arkadaşlarının (106) yaptıkları hayvan çalışmasında MP'nin kompresyon sonucu oluşan kohlear sinir dejenerasyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. Kompresyon periyodundan önce ve sonraki dönemde ratlara steroid verilmiş ve steroidin kohlear nöronlarda hasarı önleyebileceğini belirtmişlerdir. Ancak bu etkisi antiödematöz özelliğinden dolayı olabileceğinden, sadece sinir anastomozlarındaki etkisiyle farklı sonuçlar doğuracağı düşünülebilir.

Skar formasyonunun önlenmesi sinir rejenerasyonunu hızlandırmaktadır. Farelerde siyatik sinirde rejenerasyonu önleyen sütür bölgesindeki skar formasyonu ve rejenerasyon üzerine MP asetatin etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, distal sinir segmentindeki aksonlarda tedavi edilmeyen grup ile karşılaştırıldığı zaman büyüme ile ilgili herhangi bir fark tesbit edilmemiştir (98).

Salinas ve ark. (107) yaptıkları çalışmada Bell paralizisi tedavisinde kortikosteroidlerin etkisini incelemişler ve kortikosteroidlerin potent antiinflamatuvar etkisi nedeni ile sinir hasarını minimize edebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmanın sonucunda steroid verilen grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Tsai ve ark. (108), yüksek doz steroidlerin kullanılmasının spinal kord hasarının klinik tedavisinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu makalede aksotomize tavşan dorsal kök gangliyon nöronlarına steroidlerin etkinliği araştırılmıştır. İmmunohistokimyasal olarak steroidlerin büyümeyi arttırdığı tesbit edilmiştir.

Bansberg ve ark. (109), siyatik sinir rejenerasyonu üzerine triamcinolone acetonid'in etkisini incelemişlerdir. Primer sütür ile greft uygulamasını karşılaştırmışlar ve steroid tedavisinin motor sinir tamirinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Primer olarak kesilmiş ve sütür ile anastomoz yapılmış başka bir çalışmada, steroidin antiinflamatuvar, antiöksudatif ve fibroblast inhibe edici etkisinin ve dejenere ve rejenere nöronların morfolojisinin nasıl olduğu araştırılmıştır. Metilprednizolon ve deksametazon sinirin proximal ve distal kısmına lokal olarak uygulanmıştır. Sinirler ışık ve elektron mikroskopu ile incelenmiştir. Glukokortikoid verilen grupta skar formasyonu ve nöromanın azaldığı ve sinir rejenerasyonunun arttığı tesbit edilmiştir (110).

Yaptığımız deneysel çalışmada, sinir anastomozu sırasında steroid uyguladığımız gruptaki sinir rejenerasyonu bulguları şu şekilde idi; perinöral fibrozis, miyelin dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon ve miyelin debrisler açısından kontrol grubu ile steroid grubu arasında anlamlı farklılığa rastlanmaz iken, steroid grubunda kollajen lif artışı kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha az idi. Kollajen birikiminin azalması iyileşmenin başlaması açısından umut verici olabilecek sınırlı bir işaretti. Buna karşın iyileşmede çok önemli bir faktör olan Schwann hücre proliferasyonu kontrol grubuna göre steroid grubunda daha da azalmıştı.

Elektromiyografide steroid grubunda üç ile altı ve üç ile 10. hafta arasında latent periyod süreleri açısından anlamlı farklılığa rastlanmadı. Amplitüdlere arasında da üç ile altı ve üç ile 10. haftalar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Diğer ilaç uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında en az iyileşme bulgularına steroid grubunun sahip olduğu görüldü.

Travmatik periferik fasiyal sinir paralizilerinde bilinen tedavi alternatifleri sonrasında sekel kalma ihtimali yüksektir. Oluşacak bu sekeller kişide fonksiyonel, kozmetik ve ruhsal problemlerin oluşmasına neden olabilir. Bu nedenle periferik fasiyal paralizilerin iyileşmesinde cerrahi tedaviye destek olarak sinir iyileşmesini arttıran yeni tedavi alternatiflerinin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır. Yaptığımız deneysel hayvan çalışmasında travmatik fasiyal sinir paralizilerinde anastomoz sonrasında aminoguanidin ve melatonin uygulamasının sinir rejenerasyonunu arttırdığını tesbit ettik. İnsanlarda meydana gelen travmatik fasiyal sinir paralizilerinin tedavisinde kullanılabilmesi için, ileri düzeyde karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğuna inanmaktayız.

5. KAYNAKLAR

1. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002;215-332.
2. Proctor B, Nager GT. The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. I. Normal anatomy of the facial canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1982;97:33-44.
3. May M. Surgical rehabilitation of facial palsy: Total approach. *The Facial Nerve*. New York Thieme 1986;248-278.
4. Briggs R, Mattox DE. Management of the facial nerve in skull base surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;24:653-662.
5. Davis RE, Telischi FF. Traumatic facial nerve injuries: review of diagnosis and treatment. *J Craniomaxillofac Trauma* 1995;1:30-41.
6. Ihm SH, Yoo HJ, Park SW, Ihm J. Effect of aminoguanidine on lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism* 1999;48:1141-1145.
7. Szabo C, Ferrer-Sueta G, Zingarelli B, Southan GJ, Salzman AL, Radi R. Mercaptoethylguanidine and guanidine inhibitors of nitric-oxide synthase react with peroxynitrite and protect against peroxynitrite-induced oxidative damage. *J Biol Chem* 1997;272:9030-9036.
8. Fujisawa H, Nishikawa T, Zhu BH, Nishimura Y, Shimizu M, Kimoto M, et al. Aminoguanidine supplementation delays the onset of senescence in vitro in dermal fibroblast-like cells from senescence-accelerated mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:276-282.
9. Sutherland ER, Martin RJ, Ellison MC, Kraft M. Immunomodulatory effects of melatonin in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1055-1061.

10. Sulli A, Maestroni GJ, Villaggio B, Hertens E, Craviotto C, Pizzorni C, et al. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:276-283.
11. Prescott CA. Idiopathic facial nerve palsy (the effect of treatment with steroids). *J Laryngol Otol* 1988;102:403-407.
12. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part I: Phylogeny. *Ear Nose Throat J* 2003;82:704-710.
13. Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. *Surg Radiol Anat* 1996;18:115-123.
14. Sataloff RT. Embryology of the facial nerve and its clinical applications. *Laryngoscope* 1990;100:969-984.
15. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part II: Embryology. *Ear Nose Throat J* 2003;82:764-774.
16. Gasser RF, Shigihara S, Shimada K. Three-dimensional development of the facial nerve path through the ear region in human embryos. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:395-403.
17. Eshraghi AA, Buchman CA, Telischi FF. Sensory auricular branch of the facial nerve. *Otol Neurotol* 2002;23:393-396.
18. Farrior JB, Santini H. Facial nerve identification in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:173-176.
19. Gillman GS, Schaitkin BM, May M, Klein SR. Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:26-30.
20. Thomas PK OJ, Berthold CH, Carlsted T, Corneliuson O. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. Philadelphia WB Saunders, 1993:28-92.

21. Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nerve. In Maccarthy JG Plastic Surgery, WB Saunders, Philadelphia, 1990:630-697
22. Jackson CG, von Doersten PG. The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. Med Clin North Am 1999;83:179-195.
23. Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk. Clin Anat 2002;15:93-99.
24. Wetmore SJ. Surgical landmarks for the facial nerve. Otolaryngol Clin North Am 1991;24:505-530.
25. Barnes G, Liang JN, Michaels L, Wright A, Hall S, Gleeson M. Development of the fallopian canal in humans: a morphologic and radiologic study. Otol Neurotol 2001;22:931-937.
26. Ballenger JJ, Snow JB. J. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Şenocak D. 15. baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2000:1153-1165.
27. Johnson PC, Brendel K, Meezan E. Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening. Lab Invest 1981;44:265-270.
28. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. Neurosurg Clin N Am 1991;2:1-20.
29. Crescitelli F. Nerve sheath as a barrier to the action of certain substances. Am J Physiol 1951;166:229-240.
30. Haftck J. Stretch injury of peripheral nerve. Acute effects of stretching on rabbit nerve. J Bone Joint Surg 1970;52:354-365.
31. Yoshimura M, Amaya S, Tyujo M. Experimental studies on the traction injury of peripheral nerves. Neuro Orthop 1989;7:1-7.
32. Asbury AK, Johnson PC. Pathology of peripheral nerve. Philadelphia WB Saunders, 1978;18-20.

33. Powell HC, Myers RR. Pathology of experimental nerve compression. *Lab Invest* 1986;55:91-100.
34. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990;13:771-784.
35. Nielsen ELK, Wormald J. Facial nerve palsy in mastoid surgery. *Journal Laryngol Otol.* 1997;111:113-116.
36. Green JD, Shelton C, Brackmann DE. Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:606-610.
37. Kosaka K, Tsuchiya K, Yoshimura M. Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clin Neuropathol* 1988;7:299-305.
38. House JW. Iatrogenic facial paralysis. *Ear Nose Throat J* 1996;75:220,-221.
39. Harris ME, Tindall SC. Techniques of peripheral nerve repair. *Neurosurg Clin N Am* 1991;2:93-104.
40. McGillicuddy JE. Techniques of nerve repair, in Wilkins RH, Rengachary SS: *Neurosurgery* vol. 3, New York McGraw-Hill Book Company, 1985:1871-1881.
41. Dew AL, Shelton C. Iatrogenic facial nerve injury: Prevalence and predisposing factors. *Ear Nose Throat J* 1996;75:724-729.
42. Sunderland S. Funicular suture and funicular exclusion in the repair of severed nerves. *Br J Surg* 1953;40:580-587.
43. Smith JW. Microsurgery of peripheral nerves. *Plast Reconstr Surg* 1964;8:38-43.
44. Adkins WY, Osguthorpe JD. Management of trauma of the facial nerve. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;24:587-592.

45. Eby TL, Pollak A, Fisch U. Intratemporal facial nerve anastomosis: a temporal bone study. *Laryngoscope* 1990;100:623-626.
46. Lathrop FD. Facial paralysis of traumatic origin: Prevention and treatment. *Otolaryngology*, Philadelphia, Harper and Row, 1992;125-157.
47. Grabb WC. Median and ulnar nerve suture. An experimental study comparing primary and secondary repair in monkeys. *J Bone Joint Surg Am* 1968;50:964-972.
48. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1990;13:785-800.
49. Aebischer P, Salessiotis AN, Winn SR. Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *J Neurosci Res* 1989;23:282-289.
50. Wong BJ, Crumley RL. Nerve wound healing. An overview. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;28:881-895.
51. Bunge RP. The role of the Schwann cell in trophic support and regeneration. *J Neurol* 1994;242:19-21.
52. Dellon AL. Wound healing in nerve. *Clin Plast Surg* 1990;17:545-570.
53. Carroll WR. Nerve grafting and neuromuscular transfers. *Otolaryngol Clin North Am* 1994;27:125-138.
54. Grafstein B. The nerve cell body response to axotomy. *Exp Neurol* 1975;48:32-38.
55. Povlishock JT, Christman CW. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts. *J Neurotrauma* 1995;12:555-564.
56. Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, Gage FH. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *Trends Neurosci* 1997;20:570-577.

57. Stoll G, Trapp BD, Griffin JW. Macrophage function during Wallerian degeneration of rat optic nerve: clearance of degenerating myelin and Ia expression. *J Neurosci* 1989;9:2327-2335.
58. Freed WJ, de Medinaceli L, Wyatt RJ. Promoting functional plasticity in the damaged nervous system. *Science* 1985;227:1544-1552.
59. Hoffman PN, Lasek RJ. Axonal transport of the cytoskeleton in regenerating motor neurons: constancy and change. *Brain Res* 1980;202:317-333.
60. Mira JC. Quantitative studies of the regeneration of rat myelinated nerve fibres: variations in the number and size of regenerating fibres after repeated localized freezings. *J Anat* 1979;129:77-93.
61. Lieber E, Smith GBL. The chemistry of aminoguanidine and related substances. *Chem Rev* 1939;25:213-271.
62. Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, Ulrich P, Cerami A. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science* 1986;232:1629-1632.
63. Corbett JA, Tilton RG, Chang K, Hasan KS, Ido Y, Wang JL, et al. Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. *Diabetes* 1992;41:552-556.
64. Nilsson BO. Biological effects of aminoguanidine: an update. *Inflamm Res* 1999;48:509-515.
65. Tutak E, Satar M, Zorludemir S, Erdogan S, Yapicioglu H, Narli N. Neuroprotective effects of indomethacin and aminoguanidine in the newborn rats with hypoxic-ischemic cerebral injury. *Neurochem Res* 2005;30:937-942.
66. Danielisova V, Nemethova M, Burda J. The protective effect of aminoguanidine on cerebral ischemic damage in the rat brain. *Physiol Res* 2004;53:533-540.

67. Altun A, Ugur-Altun B. Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int J Clin Pract* 2007;61:835-845.
68. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005;9:41-950.
69. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002;2:167-179.
70. Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993;14:1-10.
71. Liu F, Ng TB, Fung MC. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines. *J Neural Transm* 2001;108:397-405.
72. Garcia-Maurino S, Pozo D, Calvo JR, Guerrero JM. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. *J Pineal Res* 2000;29:129-137.
73. Cagnoni ML, Lombardi A, Cerinic MC, Dedola GL, Pignone A. Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis. *Lancet* 1995;346:1229-1230.
74. Lissoni P, Chilelli M, Villa S, Cerizza L, Tancini G. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res* 2003;35:12-15.
75. Zanoboni A, Forni A, Zanoboni-Muciaccia W, Zanussi C. Effect of pinealectomy on arterial blood pressure and food and water intake in the rat. *J Endocrinol Invest* 1978;1:125-130.
76. O'Rourke ST, Hammad H, Delagrang P, Scalbert E, Vanhoutte PM. Melatonin inhibits nitrate tolerance in isolated coronary arteries. *Br J Pharmacol* 2003;139:1326-1332.

77. Sahna E, Acet A, Ozer MK, Olmez E. Myocardial ischemia-reperfusion in rats: reduction of infarct size by either supplemental physiological or pharmacological doses of melatonin. *J Pineal Res* 2002;33:234-238.
78. Sahna E, Parlakpınar H, Turkoz Y, Acet A. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion induced infarct size and oxidative changes. *Physiol Res* 2005;54:491-495.
79. Pringsheim T. Cluster headache: evidence for a disorder of circadian rhythm and hypothalamic function. *Can J Neurol Sci* 2002;29:33-40.
80. Peres MF. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia* 2005;25:403-411.
81. Reiter RJ, Tan DX, Leon J, Kilic U, Kilic E. When melatonin gets on your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005;230:104-117.
82. Ates O, Cayli S, Gurses I, Yucel N, Altinoz E, Iraz M, et al. Does pinealectomy affect the recovery rate after spinal cord injury? *Neurol Res* 2007;29:533-539.
83. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara, Feryal Matbacılık 1993:2566-2626.
84. Uhler TA, Frim DM, Pakzaban P, Isacson O. The effects of megadose methylprednisolone and U-78517F on toxicity mediated by glutamate receptors in the rat neostriatum. *Neurosurgery* 1994;34:122-127.
85. Hilton G, Frei J. High-dose methylprednisolone in the treatment of spinal cord injuries. *Heart Lung* 1991;20:675-680.
86. Junior ED, Valmaseda-Castellon E, Gay-Escoda C. Facial nerve repair with epineural suture and anastomosis using fibrin adhesive: an experimental study in the rabbit. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:1524-1529.
87. Ertekin C. Klinik elektromiyografi. İzmir: Ege Üniversitesi matbaası, 1977;24-32.

88. Shambough G, Clemis J. Facial nerve paralysis. In Paparella M Shumrick D, Otolaryngology. Philadelphia: WB. Saunders 1991;1105-1189.
89. Frijters E, Hofer SO, Mureau MA. Long-term subjective and objective outcome after primary repair of traumatic facial nerve injuries. *Ann Plast Surg* 2008;61:181-187.
90. Byers JM, Clark KF, Thompson GC. Effect of pulsed electromagnetic stimulation on facial nerve regeneration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:383-389.
91. Clemence A, Mirsky R, Jessen KR. Non-myelin-forming Schwann cells proliferate rapidly during Wallerian degeneration in the rat sciatic nerve. *J Neurocytol* 1989;18:185-192.
92. Hall SM. The biology of chronically denervated Schwann cells. *Ann N Y Acad Sci* 1999;883:215-233.
93. Jubran M, Widenfalk J. Repair of peripheral nerve transections with fibrin sealant containing neurotrophic factors. *Exp Neurol* 2003;181:204-212.
94. Spector JG, Lee P, Derby A. Rabbit facial nerve regeneration in autologous nerve grafts after antecedent injury. *Laryngoscope* 2000;110:660-667.
95. Kuhlmann T, Bruck W. Immunoglobulins induce increased myelin debris clearance by mouse macrophages. *Neurosci Lett* 1999;275:191-194.
96. Bostanci MO, Bagirici F. Neuroprotective effect of aminoguanidine on iron-induced neurotoxicity. *Brain Res Bull* 2008;76:57-62.
97. Neufeld AH, Kawai S, Das S, Vora S, Gachie E, Connor JR, Manning PT. Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase. *Exp Eye Res* 2002;75:521-528.

98. Shokouhi G, Tubbs RS, Shoja MM, Hadidchi S, Ghorbanihaghjo A, Roshangar L, et al. Neuroprotective effects of high-dose and low-dose melatonin after blunt sciatic nerve injury. *Childs Nerv Syst* 2008;24:111-117.
99. Nachemson AK, Lundborg G, Myrhage R, Rank F. Nerve regeneration and pharmacological suppression of the scar reaction at the suture site. An experimental study on the effect of estrogen-progesterone, methylprednisolone-acetate and cis-hydroxyproline in rat sciatic nerve. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1985;19:255-260.
100. Wicke C, Halliday B, Allen D, Roche NS, Scheuenstuhl H, Spencer MM, et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg* 2000;135:1265-1270.
101. Roh JL, Park CI. A prospective, randomized trial for use of prednisolone in patients with facial nerve paralysis after parotidectomy. *Am J Surg* 2008;29:123-128.
102. Pessoa ES, Melhado RM, Theodoro LH, Garcia VG. A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals. *Photomed Laser Surg* 2004;22:199-204.
103. Nguyen H, Lim J, Dresner ML, Nixon B. Effect of local corticosteroids on early inflammatory function in surgical wound of rats. *J Foot Ankle Surg* 1998;37:313-318.
104. Talas DU, Nayci A, Atis S, Polat A, Comelekoglu U, Bagdatoglu C, Renda N. The effects of corticosteroids on the healing of tracheal anastomoses in a rat model. *Pharmacol Res* 2002;45:299-304.
105. Ohlsson M, Westerlund U, Langmoen IA, Svensson M. Methylprednisolone treatment does not influence axonal regeneration or degeneration following optic nerve injury in the adult rat. *J Neuroophthalmol* 2004;24:11-18.
106. Hirschberg DL, Yoles E, Belkin M, Schwartz M. Inflammation after axonal injury has conflicting consequences for recovery of function: rescue of spared axons is impaired but regeneration is supported. *J Neuroimmunol* 1994;50:9-16.

107. Sekiya T, Shimamura N, Suzuki S, Hatayama T. Methylprednisolone ameliorates cochlear nerve degeneration following mechanical injury. *Hear Res* 2001;151:125-132.
108. Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;27:194-197.
109. Tsai SY, Chiu PY, Yang CP, Lee YH. Synergistic effects of corticosterone and kainic acid on neurite outgrowth in axotomized dorsal root ganglion. *Neuroscience* 2002;114:55-67.
110. Bansberg SF, McCaffrey TV. The effect of systemic triamcinolone acetonide on nerve repair. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;96:158-164.
111. Becker KW, Kienecker EW, Andrae I. Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotmesis and microsurgical suture. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1987;30:161-167.

6. ÖZGEÇMİŞ

Elazığ'da, 25. 10. 1976 yılında doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2001 yılında mezun oldum. Kısa bir süre pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra tıpta uzmanlık sınavı ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji bölümünü kazandım. Daha sonra 2003 yılında tekrar sınava girerek Fırat Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmekteyim.